
Cladribina per al tractament de l'esclerosi múltiple en pacients adults

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
28 de novembre del 2018

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Luís Brieva, Esther Moral.
- Experts clínics externs: Jordi Ríó (Servei de Neurologia-Neuroimmunologia. Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya. Hospital Universitari Vall d'Hebron), Luis Antonio Querol (Servei de Neurologia de l'Hospital Santa Creu i Sant Pau) i Sergio Martínez-Yélamos (Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari de Bellvitge).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Laura Villamarín, Anna Feliu.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Cladribina per al tractament d'esclerosi múltiple en pacients adults. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	6
3. Àrea descriptiva del medicament	7
3.1. Mecanisme d'acció	8
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	8
3.3. Posologia i forma d'administració.....	8
3.4. Utilització en poblacions especials	10
3.5. Dades farmacocinètiques.....	10
4. Evidència disponible	11
5. Avaluació de l'eficàcia	11
5.1. Assaigs clínics	11
6. Avaluació de la seguretat.....	21
6.1. Esdeveniments adversos.....	21
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	24
6.3. Pla de gestió de riscos.....	26
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	26
8. Àrea econòmica.....	32
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	32
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	33
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	34
Annex 2. Informació sobre els comparadors	36
Bibliografia.....	40

1. Punts clau

- Cladribina és un fàrmac citotòxic, que inhibeix la síntesi de DNA i indueix l'apoptosi cel·lular, exercint un efecte predominant sobre els limfòcits B i T implicats en la patogènesi de l'esclerosi múltiple (EM).
- La indicació autoritzada és el tractament de pacients adults amb EM amb formes recidivants (EMR) i malaltia molt activa definida per característiques clíniques o d'imatge.
- Cladribina és un fàrmac d'administració oral, amb un règim posològic finit, consistent en l'administració d'1-2 comprimits diaris (depenent del pes corporal) durant 2 setmanes a l'any, els dos primers anys. Després de la finalització dels dos cursos de tractament, no és necessari el re-tractament en els anys 3 i 4.
- L'estudi CLARITY (n=1326), incloïa població amb EM recidivant i remitent (EM-RR), però la indicació del fàrmac es va limitar al subgrup de pacients amb molt alta activitat (n=289). L'anàlisi en aquesta població es va fer de forma post-hoc. En la població amb EM-RR amb molt alta activitat cladribina ha demostrat reduir en un 66% la taxa anualitzada de brotades a les 96 setmanes (RR= 0.33) i el risc de progressió de la discapacitat confirmada durant 6 mesos (HR= 0,18 [IC 95%: 0.07-0.43) en comparació a placebo.
- A l'estudi ONWARD (n=172), la població amb EMR inclosa presentava majoritàriament EM-RR i en menor proporció pacients amb EM secundària progressiva (EM-SP) (12%). Els resultats obtinguts en la població amb EM-SP amb brotades van ser consistents amb la població global de l'estudi però cal tenir en compte que el nombre de pacients amb EM-SP era baix (n=24), que aquests es van identificar de forma retrospectiva i que el tractament d'estudi era cladribina + interferó β .
- Cladribina presenta un perfil de seguretat conegut pel seu mecanisme d'acció. Els principals problemes són les limfopènies i les infeccions. La taxa d'esdeveniments adversos greus va ser del 13,4% en el grup tractat amb cladribina respecte el 10,5% amb placebo. El risc de carcinogenicitat observat a l'estudi va ser superior en el grup tractat amb cladribina respecte al placebo, no obstant la incidència de neoplàsies del grup de cladribina va ser similar en comparar-ho amb una població de referència. Tot i que no s'ha observat un increment del risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva en pacients amb EM, el pla de gestió de riscos el contempla com a risc potencial.
- Tot i la manca de comparacions directes amb altres teràpies modificadores de la malaltia (TMM) i de les limitacions que això suposa, cladribina sembla presentar una eficàcia superior als TMMs utilitzats en primera línia de tractament, i similar als fàrmacs utilitzats en segona línia.
- Les principals diferències respecte als altres fàrmacs autoritzats per al tractament de l'EMR o EM-RR activa o molt activa (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab i ocrelizumab), són el règim posològic i el tipus d'efectes adversos.
- Cladribina interfereix en la síntesi de DNA, i el seu ús està contraindicat en dones embarassades, recomanant la contracepció fins almenys 6 mesos després de l'última dosi. No obstant, la singular posologia de cladribina podria permetre la planificació de l'embaràs (6 mesos després de l'última dosi del segon any) mentre dura l'efecte del tractament.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia crònica del sistema nerviós central (SNC) que es caracteritza per inflamació, desmielinització, cicatrització glial i degeneració neuroaxonal¹. La seva etiologia no és del tot coneguda, tot i que es creu que es tracta d'una malaltia autoimmunitària desencadenada per algun factor ambiental desconegut associat a una predisposició genètica.

S'estima que a nivell mundial l'EM afecta a 2,3 milions de persones². La prevalença a Espanya se situa al voltant de 80-100 casos per 100.000 habitants. Això implica que quasi 50.000 persones estan afectades d'EM a Espanya^{3,4,5}. És la causa més important de discapacitat no traumàtica en l'adult jove i també és una malaltia capaç de reduir significativament l'esperança de vida. Sol aparèixer entre la segona i quarta dècada de la vida i presenta un curs clínic variable i impredecible. L'EM causa símptomes des de lleus fins a discapacitants que comporten problemes de mobilitat, visió, de coordinació, de funció cognitiva, fatiga i dolor. És més freqüent en dones que en homes (dos terços dels pacients són dones), excepte en la forma primàriament progressiva on no hi ha diferència entre gèneres.

Clàssicament, l'EM s'ha classificat en 4 categories clíniques en funció de l'aparició i/o freqüència de brotades i el patró de la progressió de la malaltia (Lublin, 1996)⁶: esclerosi múltiple recidivant i remitent (EM-RR), esclerosi múltiple secundària progressiva (EM-SP), esclerosi múltiple primària progressiva (EM-PP), i esclerosi múltiple progressiva recidivant (EM-PR).

Recentment, s'ha revisat la classificació establerta per a l'EM i s'ha considerat necessària la seva modificació, adequant-la als coneixements actuals de la patologia⁷:

- L'EM-RR pot ser classificada en EM-RR activa i EM-RR no activa. Per ser classificada com a activa ha de presentar activitat clínica (brotades) o activitat radiològica (lesions realçades de gadolini o lesions noves o augmentades en T2) amb avaluació mínima anual.
- L'EM progressiva, sigui primària o secundària, es subclassifica en 4 subcategories: activa i amb progressió, activa sense progressió, no activa però amb progressió, i no activa i sense progressió (EM estable). L'EM-PR com a tal desapareix i passa a ser categoritzada com a EM primària progressiva amb activitat.

En aproximadament el 85% dels pacients presenten inicialment el fenotip d'**EM-RR**, que es caracteritza per episodis aguts i impredecibles de disfunció neurològica (brotades) amb recuperació variable (completa o amb seqüeles i dèficit residual després de la recuperació), i un període d'estabilitat clínica (sense progressió de la malaltia). Més del 50% dels pacients amb EM-RR desenvolupa **EM-SP** després d'uns 10 anys aproximadament de l'inici de la malaltia, que es caracteritza per un empitjorament neurològic sostingut amb o sense brotades sobreafegides, després d'un període inicial d'EM-RR.

El terme EM recidivant (**EMR**) fa referència tant a l'EM-RR com a l'EM-SP que continua cursant amb brotades.

L'**EM-PP** és la forma clínica menys freqüent i representa el 10-15 % dels pacients. Es manifesta amb un empitjorament neurològic progressiu des de l'inici de la malaltia amb infreqüents brotades sobreafegides. La mitjana d'edat d'inici es situa al voltant dels 40 anys. La mediana de temps que aquests pacients necessiten ajuda per caminar es calcula d'uns 8 anys i menys de 20 anys per haver d'utilitzar cadira de rodes, el doble de ràpid que els pacients que debuten amb EM-RR².

Una proporció més elevada de pacients amb EM-PP presenten d'inici deteriorament motor, atàxia cerebel·losa i símptomes del tronc cerebral en comparació als pacients que debuten amb EM-RR. La taxa de progressió de la discapacitat, un cop s'estableix una progressió constant, no sembla que difereixi entre els diferents subtipus.

Els criteris McDonald (revisió 2017)⁸ són els acceptats actualment per confirmar un diagnòstic d'EM. Donat que fins el moment no existeix cap prova patognomònica, en pacients amb un quadre clínic suggestiu d'EM s'utilitzen aquests criteris per establir el diagnòstic amb certesa i es requereix la demostració de lesions al SNC disseminades en espai i temps i l'exclusió d'altres malalties neurològiques que puguin tenir una presentació similar a l'EM.

La ressonància magnètica (RM) és una prova reproduïble essencial per a la identificació de les plaques desmielinitzants que caracteritzen l'EM. Més enllà del seu paper clau per establir-ne el diagnòstic, també permet la monitorització de l'activitat de la malaltia ja que diversos paràmetres obtinguts de les imatges de la RM s'han relacionat amb l'activitat clínica de l'EM com, per exemple, les noves lesions en T2 o augment de la mida de les existents i les lesions realçades amb gadolini.

Les brotades es consideren l'expressió clínica de les lesions focals inflamatòries agudes mentre que la progressió de la discapacitat està més associada a la desmielinització, el deteriorament de la remielinització, la pèrdua axonal i la pèrdua neuronal. La progressió de la discapacitat independentment de les brotades és un fenomen comú tant en l'EMR com en l'EM-PP.

2.2. Tractament de la malaltia

No existeix un tractament curatiu per a l'EM. L'objectiu del tractament és el control de l'activitat de la malaltia per reduir la freqüència i la gravetat de les brotades i prevenir o retardar l'acumulació de la discapacitat. L'ideal del tractament de l'EM és la consecució del control clínic complet (absència de brotades i de progressió) i de neuroimatge (estabilització de les lesions en RM), la denominada NEDA (de l'anglès: *no evidence of disease activity*)⁹.

Actualment, la presència d'activitat és un dels requisits per iniciar el tractament. Tot i que no existeix una definició unànime, pot definir-se com a malaltia activa l'existència de brotades o noves lesions en una RM al darrer any⁹.

El tractament de l'EM inclou tant el tractament simptomàtic de les complicacions, com el tractament de les brotades agudes (corticoides) i les teràpies modificadores de la malaltia (TMM) (veure annex 2).

Avui en dia, es disposa de les següents TMM per al tractament de l'**EM-RR**: quatre interferons beta (l'interferó beta-1a subcutani [sc] o intramuscular [im], l'interferó beta-1b sc i peginterferó beta-1a sc), l'acetat de glatiràmer sc i les teràpies orals teriflunomida i dimetilfumarat, que són considerats els fàrmacs de primera línia pel tractament de l'EM-RR; i natalizumab, fingolimod i alemtuzumab, que s'utilitzen com a fàrmacs de segona línia o en EM d'inici ràpid. Pel que fa a les formes **EM-SP amb brotades**, els únics medicaments autoritzats són l'interferó beta-1b i 1a sc. A la pràctica clínica, tot i que no en té la indicació, també s'utilitza rituximab. La mitoxantrona en té l'aprovació però ha quedat pràcticament en desús per la seva toxicitat.

Recentment, s'han aprovat dos nous fàrmacs, ocrelizumab, un anticòs monoclonal anti CD20, i cladribina, un anàleg nucleòsid de la desoxiadenosina, indicats per l'EMR activa i molt activa, respectivament, que amplien l'arsenal terapèutic per a aquesta indicació.

Pel que fa a l'**EM-PP**, s'han dut a terme estudis de fase III amb acetat de glatiràmer, mitoxantrona, interferó beta-1a im, interferó beta-1b, fingolimod, natalizumab i un estudi de fase II/III amb rituximab que no han demostrat disminuir significativament la discapacitat, que és l'objectiu principal del tractament en aquests pacients. És per això que el tractament de l'EM-PP es considera una necessitat mèdica no coberta². Ocrelizumab és el primer fàrmac que s'ha aprovat per a aquesta indicació. A la pràctica clínica s'utilitza, fora d'indicació, rituximab. Altres fàrmacs com són micofenolat de mofetil, ciclosfosfamida o azatioprina s'utilitzen de forma marginal¹⁰.

3. Àrea descriptiva del medicament¹¹

Taula 1. Característiques de cladribina

Cladribina (Mavenclad®)	
Laboratori	Merck Serono Europe LTD
Presentacions	Mavenclad 10 mg comprimits, 1 comprimit Mavenclad 10 mg comprimits, 4 comprimits Mavenclad 10 mg comprimits, 6 comprimits
Excipients de declaració obligatòria	Sorbitol
Codi ATC	L04AA40: Immunosupressors. Immunosupressors selectius
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de finançament de la indicació	01/06/2018
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

La cladribina és un profàrmac, anàleg nucleòsid de la desoxiadenosina. La fosforilació de cladribina a la seva forma activa (2-clorodesoxiadenosina trifosfat o Cd-ATP) es produeix de forma molt eficient en els limfòcits.

La cladribina és un fàrmac citotòxic que interfereix en la síntesi de DNA i indueix l'apoptosi cel·lular tant en les cèl·lules en divisió com en les quiescents. El mecanisme mitjançant el qual la cladribina exerceix els seus efectes terapèutics en l'EM no està completament clar, però es creu que el seu efecte predominant sobre els limfòcits B i T interromp la cascada d'esdeveniments immunitaris centrals a l'EM.

S'ha demostrat que la cladribina exerceix un efecte de llarga durada mitjançant l'acció dirigida preferencial sobre els limfòcits i els processos autoimmunes que intervenen en la fisiopatologia de l'EM

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (08.09.2017):

- Tractament de pacients adults amb esclerosi múltiple amb formes recidivants (EMR) amb malaltia molt activa definida per característiques clíniques o d'imatge^a.

FDA:

- A data de tancament d'aquest informe, la cladribina per al tractament de l'EM es troba en procés d'avaluació per l'FDA.

Cladribina en la seva forma injectable (ATC: L01BB04; anàlegs de purina) es troba autoritzada pel tractament de la tricoleucèmia i la leucèmia linfofítica crònica de cèl·lules B.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada acumulada és de 3,5 mg/kg pes corporal en 2 anys, (administrats en forma d'un curs de tractament d'1,75 mg/kg/any).

Cada curs de tractament consisteix en 2 setmanes de tractament, una a l'inici del primer mes i una altra a l'inici del segon mes. Cada setmana de tractament consisteix en quatre o cinc dies en els que el pacient rep 10 mg o 20 mg (1 o 2 comprimits) com a dosis diària única, depenent del pes corporal.

^a Tot i que a l'apartat d'indicació no s'especifica, els subgrups de pacients amb malaltia molt activa que es van tenir en compte van ser:

- Pacients amb EMR en tractament subòptim, elevada activitat de la malaltia tot i estar en tractament amb TMM; definida com ≥ 1 brotada + ≥ 1 lesió realçada amb gadolini o ≥ 9 lesions hiperintenses en T2 en la RM cranial.
- Pacients amb EMR greu d'evolució ràpida; definida com ≥ 2 brotades independentment del tractament amb TMM.

Críteris de seguretat per iniciar i continuar el tractament

El recompte de limfòcits ha de ser:

- normal abans d'iniciar cladribina en l'any 1,
- ≥ 800 cèl·lules/mm³ abans de començar cladribina en l'any 2.

Si fos necessari, el curs de tractament de l'any 2 es pot retardar fins a un màxim de sis mesos per permetre la recuperació dels limfòcits. Si aquesta recuperació triga més de sis mesos, el pacient no ha de tornar a prendre cladribina.

Taula 2. Dosi de cladribina per curs de tractament i pes del pacient en cada any de tractament

Interval de pes	Dosi en mg (número de comprimits de 10mg) per setmana de tractament	
	Setmana de tractament 1	Setmana de tractament 2
40 a <50	40 mg (4 comprimits)	40 mg (4 comprimits)
50 a <60	50 mg (5 comprimits)	50 mg (5 comprimits)
60 a <70	60 mg (6 comprimits)	60 mg (6 comprimits)
70 a < 80	70 mg (7 comprimits)	70 mg (7 comprimits)
80 a <90	80 mg (8 comprimits)	70 mg (7 comprimits)
90 a <100	90 mg (9 comprimits)	80 mg (8 comprimits)
100 a <110	100 mg (10 comprimits)	90 mg (9 comprimits)
110 o més	100 mg (10 comprimits)	100 mg (10 comprimits)

Es recomana que les dosis diàries de cladribina de cada setmana de tractament es prenguin en intervals de 24 hores, aproximadament a la mateixa hora cada dia. Si una dosi consisteix en 2 comprimits, ambdós s'han de prendre en una dosi única.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	<p>Als assaigs clínics amb cladribina en EM no es van incloure pacients >65 anys, per tant es desconeix si responen de forma diferent als més joves.</p> <p>Es recomana precaució atès que hi ha una major freqüència d'insuficiència hepàtica o renal pròpia de l'edat, comorbiditats i altres tractaments medicamentosos.</p>
Pediatria	<p>No s'ha establert la seguretat i eficàcia de cladribina en nens i adolescents <18 anys. No es disposa de dades.</p>
Insuficiència renal	<p>No s'han realitzat estudis específics en pacients amb insuficiència renal.</p> <p>Insuficiència renal lleu (Aclariment de creatinina [ClCr]: 60 a 89 ml/min), no es considera necessari ajustar la dosi.</p> <p>Insuficiència renal moderada o greu, contraindicat, atès que no s'ha establert la seguretat i eficàcia en aquests pacients.</p>
Insuficiència hepàtica	<p>No s'han realitzat estudis específics en pacients amb insuficiència hepàtica.</p> <p>Malgrat que la importància de la funció hepàtica per l'eliminació de la cladribina es considera insignificant, en absència de dades, no es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu (Child-Pugh B i C).</p>
Embaràs i lactància	<p>Contraindicat en dones embarassades. S'ha d'evitar la concepció fins almenys 6 mesos després de la última dosi.</p> <p>Es desconeix si cladribina s'excreta en la llet materna. Durant el tractament amb cladribina i fins una setmana després de l'última dosi, la lactància materna està contraindicada.</p>

3.5. Dades farmacocinètiques

Absorció: administrada via oral en dejú, la mediana de la T_{màx} va ser de 0,5 hores (rang de 0,5 a 1,5 hores); administrada amb un menjar ric en greixos, la mediana de la T_{màx} es va retardar, però l'AUC no es va veure modificat. La biodisponibilitat de 10 mg de cladribina per via oral va ser d'aproximadament un 40%.

Distribució: volum de distribució: 480 a 490 l. Baixa unió a proteïnes plasmàtiques (20%) i independent de la concentració plasmàtica.

Biotransformació: El metabòlit 2-cloroadenina és un metabòlit menor, representant ≤ 3% de l'exposició plasmàtica al fàrmac. La cladribina no és substrat rellevant dels enzims del citocrom P450

Eliminació: aclariment renal (mediana) 22,2 l/h , aclariment no renal (mediana) 23,4 l/h.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de setembre de 2018.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de cladribina per al tractament de l'EM prové d'un estudi pivot fase III i el seu estudi d'extensió i d'un estudi de suport.

Estudis pivot:

- CLARITY/Protocol 25643 (NCT00213135)^{12,13,14,15,16,17,18} i l'estudi d'extensió CLARITY EXT/Protocol 27820^{19,20}: respecte placebo, 96 setmanes de durada, amb un estudi d'extensió controlat de 96 setmanes de durada més 24 setmanes de seguiment obert no planificat a priori .

Estudis de suport:

- ONWARD/Protocol 26593 (NCT00436826)²¹: cladribina en combinació amb INF β respecte placebo + INF β , 96 setmanes de durada.

Adicionalment, s'ha identificat 1 estudi (ORACLE) que no es té en compte per a l'avaluació de l'eficàcia atès que la població d'estudi (pacients amb síndrome clínica aïllada- SCA o sigles en anglès CIS) no és la població en la que finalment es va aprovar el fàrmac (pacients amb EMR amb molt alta activitat)^b.

A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR²² en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi/dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Taula 4. Característiques dels assaigs clínics inclosos.

^b L'estudi es va a dur a terme entre 2008 i 2010, per la qual cosa es fan servir els criteris McDonald 2005 per al diagnòstic de la malaltia. Amb els nous criteris diagnòstics McDonald 2010, una part dels pacients diagnosticats de CIS segons criteris McDonald 2005, passarien a un diagnòstic d' EMR primerenca. En base a això, es va fer un estudi post-hoc tenint en compte aquesta reclassificació, i es va observar que un 35% dels pacients inicialment diagnosticats de CIS a l'estudi presentaven EMR primerenca (68 i 72 pacients del grup cladribina 3.5mg/kg i del placebo respectivament). Donat que les variables mesurades en aquest estudi no són les variables habituals mesurades en els estudis d'EMR, i que tampoc inclou dades en població amb MMA, es decideix no incloure les dades d'eficàcia de la subpoblació EMR identificada retrospectivament.

A. Estudis pivot en població amb EM-RR

	CLARITY	CLARITY-EXTEND																		
Disseny	Fase 3, multicèntric, aleatoritzat (1:1:1), doble cegament, tres braços, controlat amb placebo	Fase 3B, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament, cinc braços, controlat amb placebo																		
Nombre de pacients	1326	806																		
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb EM-RR (segons criteris McDonald 2005) de 18-65 anys. - EDSS basal 0 a 5,5. - Almenys 1 brotada clínicament documentada en els últims 12 mesos o una brotada en el darrer any (però no en els darrers 28 dies) - Estabilitat neurològica en els 28 dies anteriors a l'aleatorització. - RM amb lesions consistents amb EM en l'avaluació pre-estudi (criteris Fazekas). 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients inclosos en l'estudi CLARITY i que haguessin completat el calendari de visites. <p><u>S'afegeixen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - No antecedents mèdics ni evidència d'infecció latent per tuberculosi (LTBI) o TB. - Recompte de limfòcits i hemograma amb valors normals en els 28 dies posteriors a la primera dosificació de medicaments en l'estudi l'extensió per a que es produeixi un nou retractament. 																		
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb EM-PP o EM-SP - Tractament amb corticoides sistèmics, hormona adrenocorticotròpica 4 setmanes previs a l'aleatorització; o amb immunoglobulines iv, plasmafèresi, basats en citoquines 3 mesos previs a l'aleatorització. - Tractament previ amb TMMs en els últims 3 mesos, o tractament amb 2 o més TMMs amb falta d'eficàcia. - Tractament previ amb cladribina, mitoxantrona, irradiació corporal total, tractament mielosupressor, campath-1h, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexat o natalizumab. - Ús de fàrmacs en investigació els 6 mesos previs - Alteracions hematològiques: recompte de plaquetes o recompte absolut de neutròfils per sota del límit inferior de la normalitat o recompte de leucòcits inferior a 0.5 cops el límit inferior de la normalitat els 28 dies previs al dia 1 de l'estudi. - Antecedents d'anèmia persistent, leucopènia, neutropènia o trombocitopènia després de tractament immunosupressor. - Antecedents de neoplàsia o neoplàsia activa. - Infecció o funció immunitària compromesa. - Malaltia sistèmica o psiquiàtrica que interfereixi en seguretat, compliment o avaluació de l'estudi. - Al·lèrgia o hipersensibilitat al gadolíni, cladribina o a qualsevol del seus excipients. 	<ul style="list-style-type: none"> - Funció hepàtica alterada (bilirubina total, AST, ALT o fosfatasa alcalina > 2,5 vegades superior al límit superior de la normalitat - Història de malaltia infecciosa activa o crònica o qualsevol malaltia que comprometi la funció immunitària (per exemple, VIH +, malaltia de Lyme) - Prova sang oculta en femtes positiva en l'avaluació prèvia a l'estudi - Història de convulsions no controlades adequadament amb medicaments 																		
Durada	Fase doble cec: 96 setmanes	Interval sense tractament després finalització estudi CLARITY: durada variable* Fase doble cec CLARITY EXT: 96 setmanes Fase seguiment obert: 24 setmanes																		
Grup intervenció	<p>Cladribina 3.5mg/kg (dosi acumulada)[∞] (n=433) Cladribina 5.25mg/kg(dosi acumulada)[*] (n=456)</p> <p>*Curs de tractament: administració diària de 4-5 dies consecutius, en funció del pes A partir de la setmana 24 es permetia el tractament de rescat amb interferó-β1a subcutani (44mcg/3 cops per setmana) si el pacient presentava més d'una recaiguda o un increment substancial en la puntuació EDSS.</p>	<p>Els pacients van rebre cladribina 3.5mg/kg[∞] (dosi acumulada) o placebo segons el següent esquema.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CLARITY</th> <th>CLARITY EXTEND</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cladribina dosi alta/baixa (HLLL) (N=98):</td> <td>5.25mg/kg</td> <td>3.5mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Cladribina dosi baixa/baixa (LLLL) (N=92):</td> <td>3.5mg/kg</td> <td>3.5mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Cladribina dosi alta/placebo (HLPP) (N=186):</td> <td>5.25mg/kg</td> <td>Placebo</td> </tr> <tr> <td>Cladribina dosi alta/baixa (LLPP) (N=186):</td> <td>3.5mg/kg</td> <td>Placebo</td> </tr> <tr> <td>Cladribina placebo/dosi baixa (PPLL) (N=244):</td> <td>Placebo</td> <td>3.5mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>		CLARITY	CLARITY EXTEND	Cladribina dosi alta/baixa (HLLL) (N=98):	5.25mg/kg	3.5mg/kg	Cladribina dosi baixa/baixa (LLLL) (N=92):	3.5mg/kg	3.5mg/kg	Cladribina dosi alta/placebo (HLPP) (N=186):	5.25mg/kg	Placebo	Cladribina dosi alta/baixa (LLPP) (N=186):	3.5mg/kg	Placebo	Cladribina placebo/dosi baixa (PPLL) (N=244):	Placebo	3.5mg/kg
	CLARITY	CLARITY EXTEND																		
Cladribina dosi alta/baixa (HLLL) (N=98):	5.25mg/kg	3.5mg/kg																		
Cladribina dosi baixa/baixa (LLLL) (N=92):	3.5mg/kg	3.5mg/kg																		
Cladribina dosi alta/placebo (HLPP) (N=186):	5.25mg/kg	Placebo																		
Cladribina dosi alta/baixa (LLPP) (N=186):	3.5mg/kg	Placebo																		
Cladribina placebo/dosi baixa (PPLL) (N=244):	Placebo	3.5mg/kg																		
Grup control	<p>Placebo (n=437)</p> <p>A partir de la setmana 24 es permetia el tractament de rescat amb interferó-β1a subcutani (44mcg/3 cops per setmana) si el pacient presentava més d'una recaiguda o un increment substancial en la puntuació EDSS.</p>																			
Variable principal i tipus d'anàlisi	Taxa anualitzada de brotades S96/ anàlisi ITT	Seguretat Eficàcia (exploràtores/anàlisis ITT): Proporció de pacients sense brotades a la S96																		

Càlcul de mida mostral	Per a la variable taxa de brotades, es va estimar que eren necessaris 430 pacients a cada grup (per una potència de 90%, mantenint la taxa d'error del 0,05 i assumint pèrdues del 10%) per detectar una reducció del 25%, assumint una taxa de brotada en el grup placebo de 2.1 (DS±2.02).	No realitzada.
-------------------------------	--	----------------

∞Curs de tractament: 0.875mg/kg S1,5,48,52 + placebo S9 i 13

¥Curs de tractament* 0.875mg/kg S1,5,9,13,48,52

* L'estudi d'extensió es va realitzar després de que els 54% dels pacients de l'estudi CLARITY haguessin completat l'estudi. Això va comportar un gap en la recollida prospectiva de les dades de durada variable entre les visites finals del CLARITY i les primeres visites del CLARITY EXT

B. Estudi de suport en població EM-R (pacients amb EM-RR i EM-SP)

	ONWARD
Disseny	Fase 2, multicèntric, aleatoritzat (2,6:1), doble cegament, 3 braços, controlat amb placebo
Nombre de pacients	172 (124/48)
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb EM-R (segons criteris McDonald 2005) de 18-65 anys. - Tractament previ amb IFN-β ≥48 setmanes abans del cribratge amb ≥ 1 brotada durant aquest període - EDSS 1.0 a 5.5 - Paràmetres hematològics no alterats (plaquetes 140–450 × 103/μL, recompte absolut de neutròfils 2.03–8.36 × 103/μL, recompte absolut de limfòcits 1.02–3.36 × 103/μL, Hb 11.6–16.2 g/dL.
Criteris d'exclusió	ND
Durada	96 setmanes doble cec + 48 setmanes de observació obert
Grup intervenció	Cladribina 3,25mg/kg + IFN β
Grup control	Placebo + IFN β
Variable principal i tipus d'anàlisi	Seguretat Eficàcia (exploratorïes): taxa anualitzada de brotades, progressió de la discapacitat, activitat de les lesions en RM.
Càlcul de mida mostral	ND

Variables utilitzades als assaigs

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs d'EM-R: CLARITY i ONWARD

Variable principal	Comentaris
Taxa anualitzada de brotades (setmana 96)	<p>Número total de brotades confirmades dividit pel nombre de pacients-any.</p> <p>Brotada o exacerbació: aparició de nous símptomes neurològics o l'empitjorament dels símptomes preexistents, no associats a febre o infecció, com a mínim de 24 hores de durada i amb un interval de 30 dies des de l'inici de la brotada anterior.</p> <p>Cada brotada requereix ser confirmada per un augment a l'<i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i>*. Es defineixen com a brotades confirmades i objectives les que presenten una de les següents característiques: augment d'1 punt en dos sistemes funcionals de l'EDSS o augment de 2 punts en un sistema funcional de l'EDSS</p> <p>*L'escala EDSS es basa en un examen neurològic estandaritzat i focalitzat en els símptomes que apareixen habitualment a l'EM. La puntuació varia de 0,0 (normal) a 10,0 (mort a causa de l'EM). L'escala permet la quantificació de la incapacitat i assignar una puntuació funcional segons l'afectació de diferents sistemes: piramidal, cerebel·lós, sensorial, visual, cerebral entre altres.</p> <p>Puntuacions 1-4.5: persones amb EM que poden caminar sense cap tipus de suport. Puntuacions 5-6.5: dificultat per caminar i requeriment d'algun element de suport. Puntuacions 7-7.5: mobilització en cadira de rodes pel propi pacient Puntuacions ≥8: mobilització en cadira de rodes per una altra persona o confinament a llit.</p> <p>Limitacions: els salts entre les diferents puntuacions (p. Ex., 1.0 a 2.0 i 4.0 a 5.0) són desiguals, a partir de la puntuació 4 fa servir la capacitat de deambular com a mesura clau de la discapacitat, i que algunes àrees funcionals no són suficientment avaluades, com ara la funció cognitiva, l'estat d'ànim, els nivells d'energia i la qualitat de vida.</p>
Variables secundàries	Comentaris
Discapacitat	
Progressió sostinguda de la discapacitat	<p>La progressió sostinguda de la discapacitat es defineix com l'augment sostingut durant ≥ 3 mesos o ≥ 6 mesos en l'escala EDSS³ de:</p> <p>≥1,5 si EDSS basal =0; o ≥1,0 punts si EDSS basal entre 0.5-4.5; o ≥0,5 si EDSS basal ≥5.</p> <p>Mesurada com proporció de pacients en progressió sostinguda al final de seguiment o temps fins la progressió sostinguda.</p>
RM	
Lesions realçades amb gadolini en la RM cerebral en T1	<p>Mitjana del total de lesions realçades amb gadolini en la RM a la setmana 96.</p> <p>El nombre de lesions realçades amb gadolini s'obté mitjançant la realització d'una RM després de l'administració de gadolini, un agent de contrast.</p>
Lesions en la RM cerebral en T2	<p>Mitjana del total de lesions hiperintenses actives en la RM cerebral T2 a les setmanes 24, 48 i 96.</p>
Lesions úniques combinades *	<p>Mitjana del total de lesions úniques combinades definides com: <u>noves</u> lesions T1 realçades amb gadolini i/o <u>noves</u> lesions T2 (sense doble recompte), a la setmana 96. És considera la definició més estricta d'activitat per RM.</p>
Activitat de la malaltia a la setmana 96	
Proporció de pacients lliures de brotades	<p>Mesurat a la setmana 96</p> <p>Brotada definida com increment de 2 punts en ≥1 sistema funcional de l'EDSS o 1 punt ≥2 sistemes funcionals (excloent canvis en funció intestinal o urinària o cognitius) en absència de febre, de durada mínima 24 hores i que estiguin precedits per com a mínim 30 dies de estabilitat clínica o millora.</p>
Proporció de pacients amb NEDA (no evidència de la malaltia)	<p>Anàlisi post-hoc, reanàlisi tenint en compte les dades observades sense imputació de les dades mancants.</p> <p>Pacients amb no evidència de la malaltia clínica ni radiològica:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidència clínica: ≥1 brotada o progressió confirmada de la discapacitat durant ≥ 3 mesos. Evidència radiològica: lesions captants de gadolini en T1 o lesions actives en T2 (noves o augmentades). <p>Si el pacient no presentava cap de les situacions anteriors, es considerava que no hi havia evidència de malaltia (NEDA).</p> <p>Es va avaluar en diversos subgrups de pacients: EDSS basal ≤3,0/>3.5, subgrup amb malaltia molt activa (MMA) de ràpida evolució, edat ≤40/>40, durada de la malaltia, número de brotades en el 12 mesos previs ≤1/≥2. Només es mostren els resultats de la població global.</p>

Qualitat de vida	
Canvi a l'escala MSFC	<p>L'escala <i>Multiple Sclerosis Functional Composite</i> (MSFC) està composta per mesures quantitatives (escales) de 3 dimensions clíniques: la funció motora dels membres inferiors, la coordinació de moviments de les extremitats superiors i la funció cognitiva. Per a estandarditzar la puntuació de cada escala, s'utilitza el Z-score, que és el número de desviacions estàndards que la puntuació del pacient es troba per sobre o per sota de la mitjana de la població de referència.</p> <p>Escala mesurada en el moment basal, i setmanes 24, 48, 72 i 96.</p> <p>Puntuacions: 0 a 100, (valors superiors indiquen major qualitat de vida).</p> <p>Els valors negatius indiquen empitjorament en les funcions i els positius millora.</p>
Canvi a l'escala EQ-5D	<p>L'escala Euro Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D) es un qüestionari autoreportat pel pacient que valora 5 dimensions: mobilitat, autocura, activitats habituals, dolor i desconfort i ansietat.</p> <p>Escala mesurada en el moment basal, i setmanes 24, 48, 72 i 96.</p> <p>EQ-5D: Les possibles respostes per dimensió són sense problemes, problemes moderats o greus problemes. Es va implementar un algoritme de puntuació per convertir les respostes en una puntuació resum, conegut com l'índex EQ-5D, on 1 representa la millor qualitat de vida.</p> <p>Canvi mínim clínicament significatiu: entre 0.050 i 0.084</p> <p>EQ-EVA: es valora cada dimensió segons una escala EVA de 0-100, on 0 representa la pitjor qualitat de vida.</p>

*Variables secundàries avaluades en ordre jeràrquic en l'assaig CLARITY (en l'ordre que apareixen definides a la taula 4), de manera que la variable secundària només s'analitzava si que la variable principal era significativament superior a placebo i per aquella dosi que assolís la significació estadística. Si les 2 dosis de cladribina assolien la significació estadística en la variable principal s'acceptava un $\alpha = 0.05$ en les variables secundàries, mentre que si només s'assolia en una de les 2 dosis l' $\alpha = 0.025$.

Característiques dels pacients inclosos

Població amb EM-RR (estudis CLARITY i CLARITY EXT):

Els pacients eren majoritàriament blancs (aproximadament 98%) i dones (aproximadament 70%), amb una mediana d'edat de 38-39 anys. La mediana de temps des de la primera brotada era de 8-9 anys i la mitjana de la durada de la malaltia de 4,5-5 anys.

Els pacients presentaven un estat de discapacitat relativament primerenc de l'EMR com s'evidencia per la mediana d'EDSS basal de 2,5-3 (el 70-76% presentaven un EDSS <3). Tots els pacients havien presentat almenys 1 brotada durant l'any anterior a aleatorització (el número previ de brotades l'any previ va ser de 1 en el 70%, 2 en el 25% i 3 en <5% dels pacients). Aproximadament un 30% dels pacients tenia ≥ 1 lesió realçada amb gadolini en T1, i un 90% ≥ 9 lesions en T2 al basal. El volum i nombre de lesions en T2, el nombre de lesions en T1, així com el volum cerebral normalitzat eren similars entre els grups de tractament.

Aproximadament un 26-33% dels pacients havien estat tractats prèviament amb un TMM previ a aleatorització (INF β -1a, INF β -1b, acetat de glatiràmer o natalizumab). Només es van observar desequilibris entre els grups de tractament en el nombre de pacients tractats prèviament amb acetat de glatiràmer (4.4% cladribina 3.5mg/kg i 6.6% placebo).

El subgrup de pacients amb molt alta activitat (n=289) presentaven característiques demogràfiques una mica diferents a la població general (mitjana d'edat 36-37 anys, durada mitjana de la malaltia 3,9-4,5 anys). L'EDDS era basal era similar, aproximadament de 3, però els pacients presentaven una taxa anualitzada de brotades basal superior a la de la població global (el número previ de brotades l'any previ és de 1 en el 7-10%, 2 en el 73-84% i 3 en 14-19% dels pacients).

En general, a l'estudi CLARITY EXT les característiques demogràfiques basals eren similars per a tots els grups de tractament i s'assemblaven a les característiques demogràfiques basals de l'assaig CLARITY. La puntuació EDSS basal en els pacients tractats amb placebo no havia canviat en el moment de l'ingrés a l'estudi CLARITY EXT respecte la inclusió en el CLARITY, és a dir, durant dos anys no va haver-hi empitjorament en la discapacitat tot i la manca de tractament.

Població amb EM-R (estudi ONWARD):

Els pacients eren majoritàriament blancs (aproximadament 95%) i dones (aproximadament 70%), amb una mediana d'edat de 39-40 anys. La mediana de temps des de la primera brotada era de 9-10 anys.

Els pacients presentaven un estat de discapacitat relativament primerenc de l'EMR com s'evidencia per la mediana d'EDSS basal de 3. El 14-17% dels pacients presentaven EM-SP i la resta EM-RR. Tots els pacients havien rebut tractament previ amb INF β .

Resultats

- Població EM-RR:

Taula 6. Resultats dels assaigs d'EMR: CLARITY.

Es presenten únicament els resultats per la dosi de cladribina aprovada en fitxa tècnica de 3.75mg/m2.

Resultats	CLARITY	
	CLD (n=433)	Placebo (n=437)
VARIABLE PRINCIPAL: Taxa anualitzada de brotades a la setmana 96 (IC 95%)	0,14 (0,12-0,17)	0,33 (0,29-0,38)
Risk ratio (IC 95%); p	0,43 (0,34-0,54); p<0,001	
Discapacitat a la setmana 96		
Progressió sostinguda de la discapacitat durant ≥3 mesos	13,4%	18,8%
OR (IC 95%); p	ND	
Temps fins la progressió, mesos (percentil 10 del temps fins l'esdeveniment) *	13,6	10,8
HR (IC 95%); p	0,67 (0,48-0,93), p=0,02	
Progressió sostinguda de la discapacitat durant ≥6 mesos	9,0%	15,8%
Variable exploratòria post-hoc	ND	
Temps fins la progressió, mesos (percentil 10 del temps fins l'esdeveniment) *	NE	8,03
HR (IC 95%); p	0,53 (0,36-0,79), p=0,0016	
Variables de RM a la setmana 96		
Lesions realçades amb gadolini en T1	0,12	0,91
Reducció relativa, p	85,7%, p<0,001	
Proporció pacients lliures de lesions realçades amb gadolini en T1	86,8%	48,3%
OR (IC95%), p	7,57 (5,37-10,67), p<0,001	
Lesions en T2	0,38	1,43
Reducció relativa, p	73,4%, p<0,001	
Proporció pacients lliures de lesions en T2	61,7%	28,4%
OR (IC95%), p	4,17 (3,13-5,55), p<0,001	
Lesions úniques combinades	0,43	1,72
Reducció relativa, p	74,4%, p<0,001	
Proporció pacients lliures de lesions úniques combinades	59,6%	26,1%
OR (IC95%), p	4,27 (3,20-5,71), p<0,001	
Activitat de la malaltia a la setmana 96		
Proporció de pacients lliures de brotades a la S96	79,7%	60,9%
OR (IC 95%); p	2,53 (1,87-3,43); p<0,001	
Temps fins la primera brotada, mesos (percentil 15 del temps fins l'esdeveniment)*	13,4	4,6
HR (IC 95%); p	0,44 (0,34-0,58), p<0,001	
Proporció de pacients amb NEDA (no evidència de la malaltia)	46,8%	17,4%
Variable exploratòria post-hoc	ND	
OR (IC 95%); p	4,25 (3,03-5,96); p<0,0001	

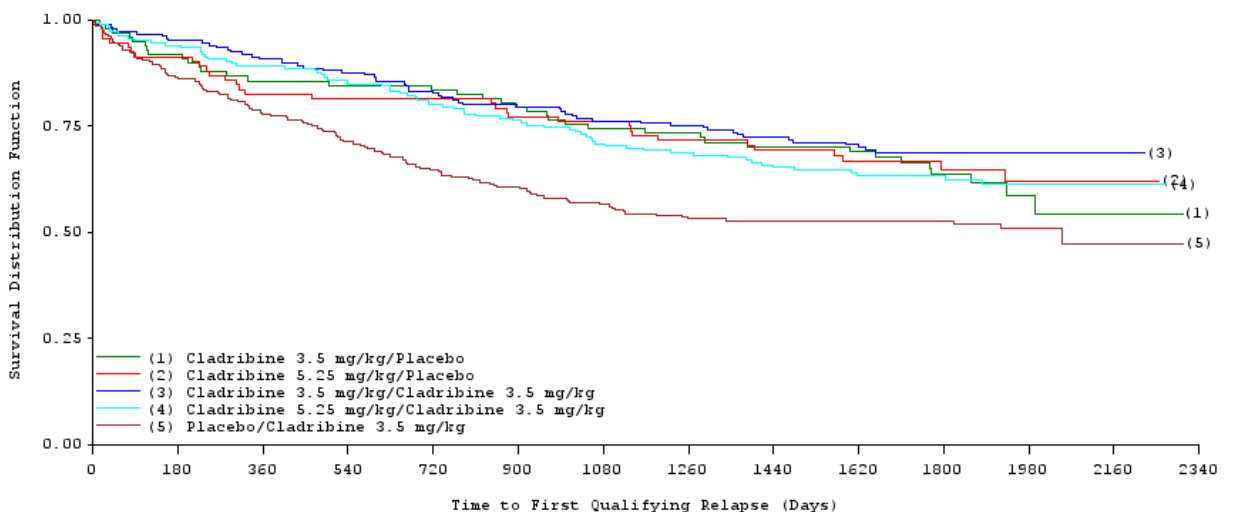
* estimat per corbes de supervivència de Kaplan-Meier. NE: no estimable.

Taula 7. Resultats dels assaigs d'EMR: CLARITY-EXT.

Resultats	CLARITY-EXTEND		
	LLLL (n=186)	PPLL (n=244)	LLPP (n=98)
VARIABLE PRINCIPAL: Taxa anualitzada de brotades a la setmana 96 (IC97,5%)	0.10 (0.06-0.13)	0.10 (0.07-0.13)	0.15 (0.09-0.21)
Risk ratio IC(97,5%); p	0.65 (0.39-1.08); p=NS	0.68 (0.42-1.11); p=NS	
Discapacitat a la setmana 96			
Temps fins la progressió sostinguda de la discapacitat durant ≥3 mesos , mesos (percentil 10 del temps fins l'esdeveniment) *	18.18 (10.8-NE)	14.1 (10.81-19.08)	18.1 (5.5-25.6)
HR (IC 95%); p	0.62 (0.30-1.27); p=NS	0.91 (0.48-1.71); p=NS	
Progressió sostinguda de la discapacitat durant ≥6 mesos	8.1%	13.1%	13.3%
Temps fins la progressió sostinguda de la discapacitat durant ≥6 mesos, mesos (percentil 10 del temps fins l'esdeveniment) *	NE (NE)	19.1 (13.6-33.1)	21.8 (5.5-NE)
HR (IC 95%); p	0.58 (0.25-1.36), p=NS	0.96 (0.46-2.00), p= NS	
Variables de RM a la setmana 96			
Lesions realçades amb gadolini en T1	0.03 (0.08)	0.07 (0.38)	0.28 (0.87)
Lesions realçades amb gadolini en T2	0.88 (1.63)	1.07 (1.84)	1.42 (3.64)
Lesions úniques combinades	0.88 (1.63)	1.08 (1.86)	1.49 (3.82)
Activitat de la malaltia a la setmana 96			
Proporció de pacients lliures de brotades a la S96	81.2%	79.6%	75.6%

El percentil 25 per al temps de la primera recaiguda "qualificativa" va ser de 1291 dies (IC 95%: 762, 1655), 470 dies (IC del 95% 323, 596) i 1047 dies (IC del 95%: 717, 1771) per al grup LLLL, PPLL i LLPP respectivament.

Figura 1: temps fins la primera brotada qualificada²².



N. of Subjects at risk (N. of Events)	
(1)	98(0) 90(8) 84(14) 83(15) 82(16) 77(20) 72(25) 70(26) 64(29) 59(30) 41(34) 14(36) 2(37) 0(37)
(2)	92(0) 84(8) 76(16) 75(17) 75(17) 71(21) 70(22) 64(26) 57(28) 48(30) 34(31) 15(32) 2(32) 0(32)
(3)	186(0) 177(9) 169(17) 163(23) 154(32) 148(38) 141(44) 136(46) 126(51) 109(55) 72(57) 38(57) 4(57) 0(57)
(4)	186(0) 175(11) 166(20) 158(28) 149(37) 142(44) 131(54) 122(58) 112(64) 96(67) 70(67) 23(69) 2(69) 0(69)
(5)	244(0) 210(34) 190(54) 174(70) 158(86) 148(96) 138(106) 127(114) 120(115) 112(115) 84(115) 28(117) 5(118) 0(118)

Qualitat de vida²³.

A la setmana 96 els pacients tractats amb cladribina presentaven una millora de la qualitat de vida (mesurada per EQ-5D) respecte el basal mentre que en el grup placebo s'havia produït un empitjorament. Els canvis entre els grups de tractament eren estadísticament significatius. Entre els diferents dominis que inclou l'índex EQ-5D, l'autocura va ser l'únic domini que va presentar diferències estadísticament significatives respecte placebo.

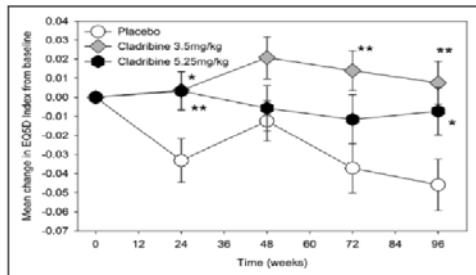


Figura 2: Impacte de cladribina a l'EQ-5D. Placebo (cercle; n = 281-310); cladribina 3,5 mg/kg (diamant; n= 306-319); cladribina 5,25 mg/kg (hexàgon; n = 320-329). Els resultats representen la mitjana ± error estàndard de la mitjana. * p <.05, ** p <.01 en comparació amb placebo.²³

En la qualitat de vida mesurada per MSQOL-54, només aproximadament un 10% de la població aleatoritzada tenia una puntuació basal i a les 96 setmanes. Es van observar diferències positives a favor de cladribina, però no van assolir significació estadística.

EM-RR i malaltia molt activa (estudi de subgrups post-hoc):

Els pacients amb EM-RR que mostren un increment de la taxa de brotada o empitjorament de la discapacitat es descriuen com pacients amb malaltia molt activa o alta activitat de la malaltia (MMA).

Atès que no existeix una definició consensuada d'MMA, en l'estudi post-hoc es va definir la població amb MMA de 4 formes diferents. A continuació es presenten els resultats de la subpoblació amb MMA en la que finalment es va aprovar el fàrmac.

Taula 8. Resultats dels assaigs d'EMR: CLARITY, estudi post-hoc de subgrups amb MMA.

Resultats	MMA		No-MMA	
	CLD (n=140)	Placebo (n=149)	CLD (n=293)	Placebo (n=288)
Pacients amb EMR de ràpida evolució i/o tractament subòptim (població HDA4)^d				
Taxa anualitzada de brotades a la setmana 96 (IC 95%)	0.16 (0.12-0.22)	0.47 (0.40-0.57)	0.14 (0.11-0.18)	0.29 (0.24-0.34)
Risk ratio (IC 95%); p	0.33 (0.23-0.48) p<0.0001		0.49 (0.37-0.65) p<0.0001	
Temps fins la progressió sostinguda de la discapacitat (≥6 mesos). K-M estimada a l'últim esdeveniment				
HR (IC95%), p	0.18 (0.07-0.43), p=0.0001		0.82 (0.51-1.30), p=NS	
Temps fins la progressió sostinguda de la discapacitat (≥6 mesos), dies. (percentil 10)		162 (85-247)		329 (156-498)

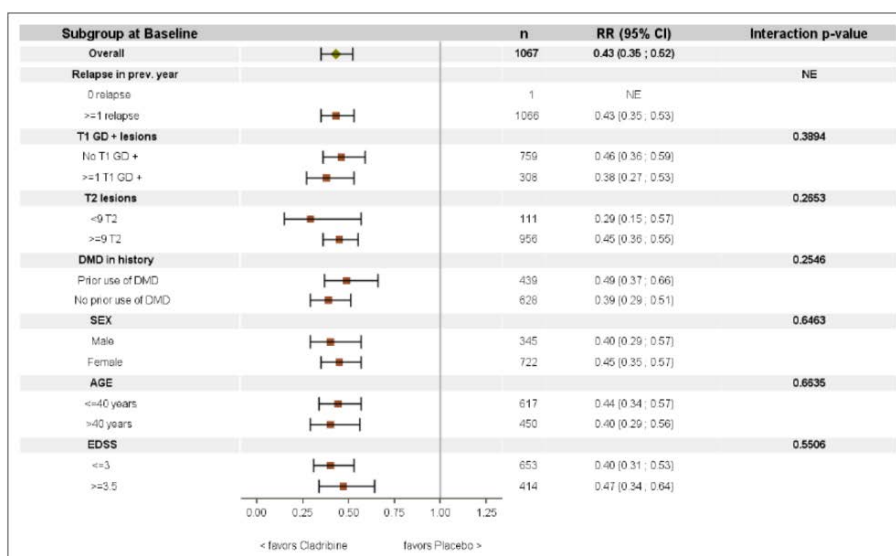
^d **Pacients amb EMR de ràpida evolució:** pacients amb ≥2 o més brotades l'any anterior (independentment del tractament previ), i ≥1 lesió T1 Gd+ o ≥ 9 lesions T2 basals.

Pacients amb EMR i tractament subòptim: pacients amb ≥ 1 brotada l'any anterior durant el tractament amb TMMs i almenys ≥ lesió T1 Gd + o ≥ 9 T2,

Anàlisi combinada cohort cec 96 setmanes (estudis CLARITY i ONWARD):

Malgrat l'heterogeneïtat de la població dels 2 estudis, a l'EPAR s'especifica que l'anàlisi conjunta mostra resultats d'eficàcia molt similars als de l'estudi CLARITY per a les variables primàries i secundàries, incloent-hi l'anàlisi dels pacients amb MMA.

Figura 3: Forest-plot del risc relatiu de la taxa anualitzada de brotades en els diferents subgrups analitzats²²



• **Població EM-SP:**

L'estudi ONWARD és un estudi de suport amb objectiu principal de seguretat. Tot i que l'estudi proporciona dades en EM-R i les 2 subpoblacions EM-RR i EM-SP, a continuació s'exposen únicament els resultats en la població EM-SP atès que les dades en l'altra població ja estan representades a l'estudi CLARITY (amb major número de pacients i sense tractament concomitant amb INFβ).

Taula 9. Resultats dels assaigs d'EMR: ONWARD.

Resultats	ONWARD	
	EM-SP	
	CLD+INFβ (n=17)	Placebo + INFβ (n=7)
Taxa anualitzada de brotades a la setmana 96 (IC 95%)/(IC97,5%)	0.03 (0.00-0.24)	0.30 (0.13-0.73)
Risk ratio (IC 95%)	0.11 (0.01-0.94)	

No es van observar diferències en la progressió sostinguda de la discapacitat entre els grups de tractament combinat de cladribina amb INF-β .

El tractament amb cladribina 3,5 mg / kg + IFN-β va produir una reducció del nombre mitjà (SD) de les lesions T1 Gd + (0,13 ± 0,55) i el nombre mitjà de lesions T2 actives (0,29 ± 0,52) per pacient comparada amb placebo + IFN-β (0,67 ± 2,00 i 0,59 ± 1,66 respectivament)

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat de cladribina ha estat avaluada en 1.976 pacients en els estudis CLARITY, CLARITY-EXTEND, ONWARD i ORACLE. Els pacients exposats a cladribina es van seguir durant un període de temps més llarg (mitjana de 4,4 anys) en comparació amb placebo (mitjana de 2,3 anys). La cohort de monoteràpia oral, cohort primària de seguretat, inclou les dades de seguretat dels estudis CLARITY, CLARITY-EXTEND i ORACLE, inclou 923 pacients en el grup de cladribina i 641 en el placebo, amb una mediana de seguiment de 3,0 vers 2,6 anys respectivament.

Les reaccions adverses (RA) descrites a fitxa tècnica són: com a molt freqüents, limfopènia; i com a freqüents, herpes oral, herpes zòster en dermatomes, disminució del recompte de neutròfils, erupció cutània, alopecia. Les reaccions adverses de major rellevància clínica notificades en els pacients amb EM que van rebre cladribina (3.5mg/kg) van ser limfopènia i herpes zòster. La incidència d'herpes zòster va ser major durant el període de limfopènia de grau 3-4 ($< 500-200$ cèl·lules/mm³ o < 200 cèl·lules/mm³)

Esdeveniments adversos més freqüents

En la cohort de monoteràpia oral, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 84% en el grup de cladribina comparat amb 80% en el grup control i la taxa d'incidència ajustada per temps^e de 103,29 i 94,26 respectivament.

Els efectes adversos més freqüents van ser alteracions de la sang i sistema limfàtic (incloent limfopènia) i les infeccions i infestacions (incloent herpes zòster).

Els EA associats amb cladribina amb una taxa d'incidència ajustada per temps $\geq 0.5\%$ respecte al comparador, es mostren a la taula 10.

Taula 10. EA per 100 PA amb una incidència $\geq 0.5\%$ respecte el comparador.

Resultats	Cladribina	Placebo
Limfopènia	7.94%	1.06%
Leucopènia	1.31%	0.40%
Neutropènia	0.80%	0.20%
Disminució del recompte de limfòcits	0.78%	0.10%
Bronquitis	1.70%	1.12%
Herpes zòster	0.83%	0.20%
Dolor d'esquena	3.27%	2.43%
Ansietat	1.12%	0.60%

^e Taxa d'incidència ajustada per temps (EA per 100 PA)- número d'esdeveniments que experimenten per cada 100 persones-any)

Les dades de seguretat de la subpoblació amb alta activitat de la malaltia mostren un perfil de seguretat similar al de la població general.

Esdeveniments adversos d'especial interès:

Limfopènia greu sostinguda (grau \geq 3):

Esdeveniment advers relacionat amb el mecanisme d'acció del fàrmac i amb efecte dosi depenent.

A l'estudi CLARITY els valors mínims de recompte de limfòcits es van produir a la setmana 4 mesos després del primer any de tractament, i 2 mesos després del segon any de tractament. La durada mitjana de les limfopènies de grau 3 o 4 va ser de 5,4 mesos. La incidència de limfopènia de grau \geq 3 va ser menor al final del tractament, si els pacients tractats amb cladribina tenien un recompte de limfòcits basal de grau 0 a l'any 1 i de grau 0-1 a l'any 2 (0,5% i 0,8% respectivament), en comparació amb els pacients amb un recompte de limfòcits basal de grau \geq 1 a l'any 1 i de grau \geq 2 a l'any 2 (3,6% i 12,2% respectivament).

Es preveu que en la majoria de pacients la recuperació dels recomptes normals de limfòcits es produeixi en un termini de 9 mesos. Les anàlisis de modelatge i simulació sobre la gravetat i la durada de la limfopènia en els pacients tractats amb cladribina recolzen l'ajornament del tractament de cladribina l'any 2 durant 6 mesos per permetre la recuperació de la limfopènia.

Infeccions

Les taxes d'incidència de les infeccions més freqüents van ser similars entre el placebo i els grups exposats a cladribina, amb l'excepció de l'herpes zòster (cohòrt monoteràpia; 0.83 vers 0.20 EA per 100 PA per cladribina respecte placebo).

Esdeveniments adversos greus

En la cohòrt de monoteràpia oral, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers greu (EAG) va ser 13,4% en el grup de cladribina comparat amb 10,5% en el grup control i la taxa d'incidència ajustada per temps de 4,0 i 3,57 respectivament.

Els EAG més freqüents que es van registrar van ser limfopènia, infeccions i neoplàsies. La limfopènia greu va ser l'únic EAG que es va produir amb més freqüència (diferència \geq 0.5 EA per 100PA) en cladribina 3,5 mg/kg que en placebo (0.59 vs. 0.00).

Esdeveniments adversos d'especial interès:

Neoplàsies

Les taxes de neoplàsies van ser superior en els pacients tractats amb cladribina respecte placebo (0.333 i 0.088 esdeveniments per 100 anys-pacient en el grup de cladribina i placebo respectivament en la cohòrt de seguretat d'assaigs doble cec controlats amb placebo). Els tipus de neoplàsies observades van ser tumors sòlids, i no es van observar casos de leucèmia, limfoma o trastorns limfoproliferatius.

No obstant, la incidència de neoplàsies durant el tractament amb cladribina va ser similar en comparar-ho amb una població de referència GLOBOCAN amb una distribució de seguiment igualada (pel que fa al sexe, edat i país).

Una revisió recent del risc de neoplàsia per als tractaments d'EM²⁴ va comparar les dades publicades en estudis fase III dels diferents tractaments modificadors de la malaltia. Els autors van observar que la taxa de neoplàsia dels pacients tractats amb cladribina en l'estudi CLARITY (0,34%) no era significativament diferent de tots els altres grups de tractament actius (0,67%, $p = 0,3669$).

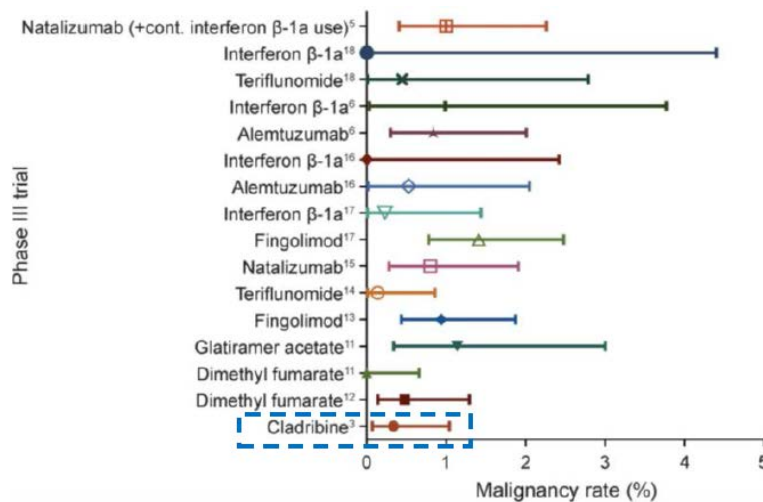


Figura 4. Taxes de neoplàsies dels diferents TMM per l'EM en assaigs de fase III.²⁵

Morts

S'han notificat 24 morts (5 pacients que rebien o havien rebut placebo o interferó i 19 que rebien o havien rebut cladribina). De les 24 defuncions, 4 van ser considerades relacionades amb el tractament amb cladribina incloent un cas de tuberculosi, un cas de adenocarcinoma de conductes biliars i metàstasis de ganglis limfàtics, un cas de pirèxia i encefalopatia herpètica i un cas d'adenocarcinoma rectal.

No va haver-hi diferència en la incidència d'EAs que van provocar la mort entre el grup de cladribina 3,5 mg/kg i el grup placebo: es van informar 0.26 EAs per 100 PA per a tractaments tractats amb cladribina de 3,5 mg / kg i 0.25 EAs per 100 PA els pacients amb placebo.

Discontinuacions per esdeveniments adversos

En la cohort de monoteràpia, la taxa de discontinuació per esdeveniments adversos va ser major en el grup de cladribina que en el grup placebo (EA per 100PA: 2,07 vs 1.05).

En els grups tractats amb cladribina, la majoria de EA que van conduir a la discontinuació estaven relacionats amb alteracions de la sang i sistema limfàtic, especialment limfopènia (EA per 100PY: 0,05 per placebo, 0,78 per cladribina, 3,03 per cladribina reexposició).

Altres esdeveniments adversos d'interès

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP): en la base de dades d'assaigs clínics en esclerosi múltiple (n = 1.976 pacients, exposició de 8.650 anys-pacient), no s'ha notificat cap cas de LMP. Al desembre de 2017, l'AEMPS va publicar una nota de seguretat sobre el risc d'aparició de LMP en pacients tractats amb cladribina intravenosa per indicacions oncohematològiques. Atès que, aquest risc no pot descartar-se per complet per a pacients amb EM s'ha de realitzar una ressonància magnètica basal abans de començar el tractament amb cladribina.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH).
- Infecció crònica activa (tuberculosi o hepatitis).
- Inici del tractament amb cladribina en pacients immunocompromesos, inclosos els pacients que reben actualment tractament immunosupressor o mielosupressor.
- Neoplàsia maligna activa.
- Insuficiència renal moderada o greu (aclarament de creatinina <60 ml / min)
- Embaràs i lactància.

Precaucions:

- **Control hematològic:** determinar els recomptes de limfòcits: abans de l'inici de cladribina en l'any 1, i any 2 i dos i sis mesos després de l'inici del tractament en cada any de tractament. Si el recompte de limfòcits és inferior a 500 cèl·lules / mm³, s'ha de vigilar activament fins que els valors augmentin de nou.
- Descartar una infecció pel VIH, tuberculosi activa i hepatitis activa (B i C) abans de l'inici del tractament amb cladribina (abans de l'inici del tractament en l'any 1 i l'any 2).
- Pacients que sense antecedents d'exposició al virus de la varicel·la zòster, es recomana vacunar-los abans de l'inici del tractament amb cladribina. Si els recomptes de limfòcits descendeixen per sota de 200 cèl·lules / mm³, s'ha de considerar la administració de profilaxi contra l'herpes d'acord amb les pràctiques locals estàndard durant el temps que duri la limfopènia de grau 4. Vigilar activament els signes i símptomes que suggereixin infeccions, en particular herpes zòster, en els pacients que presentin recomptes de limfòcits per sota de 500 cèl·lules/mm³, i en cas de presentar-se aquests signes i símptomes, s'ha d'iniciar un tractament antiinfecció, segons estigui clínicament indicat.
- Ressonància magnètica basal abans d'iniciar tractament per reduir el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- Cal seguir les proves estàndard de detecció neoplàsies malignes, atès que en els estudis clínics, es van observar esdeveniments corresponents a neoplàsies malignes amb més freqüència en els pacients tractats amb cladribina que en els que van rebre placebo.

- Realitzar anticoncepció efectiva durant el tractament amb cladribina i almenys fins a 6 mesos després de l'última dosi en les dones en edat fèrtil i als homes que vulguin engendrar fills pel que fa a la possibilitat de riscos greus per al fetus.
- Canvi entre tractaments per l'EM: en els pacients que han rebut tractament previ amb medicaments immunomoduladors o immunosupressors, s'ha de considerar el mecanisme d'acció i la durada de l'efecte de l'altre medicament abans de l'inici de cladribina, i a la inversa degut a que pot haver un efecte additiu sobre el sistema immune.
- Intolerància hereditària a la fructosa: aquest medicament conté sorbitol.
- Insuficiència hepàtica: no es recomana l'ús de cladribina en els pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu (puntuació de Child-Pugh > 6 [equivalent a B o C]) (malgrat que la importància de la funció hepàtica per a l'eliminació de la cladribina es considera insignificant).

Interaccions:

- Es recomana que l'administració de qualsevol altre medicament per via oral se separi de la de cladribina almenys tres hores durant els dies de tractament, atès que conté hidroxiopropilbetadex, que pot formar complexos amb altres medicaments, el que pot causar un augment de la biodisponibilitat d'aquests medicaments (especialment els de baixa solubilitat)
- L'inici del tractament amb cladribina està contraindicat en els pacients immunocompromesos, inclosos els pacients que reben actualment tractament immunosupressor o mielosupressor amb fàrmacs com el metotrexat, la ciclofosfamida, la ciclosporina o l'azatioprina, o l'ús crònic de corticosteroides, a causa d'un risc d'efectes additius sobre el sistema immunitari
- Altres TMMs: No es recomana el tractament concomitant. L'ús de cladribina amb INF β provoca un augment del risc de limfopènia. No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia de cladribina en combinació amb altres TMMs per l'esclerosi múltiple.
- **Medicaments hematotòxics** (per exemple carbamazepina): poden esperar-se reaccions adverses hematològiques additives si cladribina s'administra amb anterioritat o simultàniament amb altres substàncies que afecten al perfil hematològic. En aquests casos, es recomana una vigilància estreta dels paràmetres hematològics.
- **Vacunes vives o vives atenuades**: no s'ha d'iniciar el tractament en les quatre a sis setmanes posteriors a la vacunació amb vacunes vives o vives atenuades, a causa del risc d'infecció per la vacuna activa. S'ha d'evitar la vacunació amb vacunes vives o vives atenuades durant i després del tractament amb cladribina, mentre els recomptes de leucòcits del pacient no es trobin dins dels límits de la normalitat.
- Inhibidors potents dels transportadors de ENT1, CNT3 (dilazep, nifedipi, nimodipi, cilostazol, sulindac o reserpina) i BCPR (eltrombopag): es recomana evitar l'administració simultània durant el tractament de 4-5 dies con cladribina. Si nos fos possible, caldria seleccionar altres fàrmacs alternatius que no inhibissin aquests transportadors o si no, reduir la dosi fins la mínima dosi obligatòria d'aquests fàrmacs.
- Inductors potents dels transportadors BCRP (corticosteroides) i gpP (rifampicina, herba de Sant Joan): s'ha de considerar una possible disminució de l'exposició a la cladribina en cas d'administració simultània amb aquests fàrmacs.

- Contracepció hormonal: es desconeix si cladribina pot reduir la efectivitat dels anticonceptius hormonaus d'acció sistèmica, per tant les dones que fan servir aquest mètode de contracepció han d'afegir un mètode de barrera durant el tractament amb cladribina i, com a mínim, fins a 4 setmanes després de la darrera dosi de cada any de tractament

6.3. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: limfopènia greu (grau \geq 3), infecció per herpes zòster, i tuberculosi (identificats) i infeccions greus, LMP, infeccions oportunistes, neoplàsies i teratogènia (potencials).

Es considera que falta informació o que les dades són limitades en pacients amb insuficiència hepàtica moderada a greu, pacients ancians, ús seqüencial entre cladribina i altres agents immunosupressors o immunomoduladors, impacte de l'exposició a tractaments previs en els riscos a l'exposició a cladribina i seguretat a llarg termini, en particular respecte al risc de neoplàsia.

A més, com a part del pla de gestió de riscos de cladribina es troben en marxa diversos estudis que permetran obtenir informació sobre l'ús del fàrmac en l'embaràs, i la seva seguretat a llarg termini.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'evidència que dona suport a l'eficàcia de cladribina en el tractament de l'EM-RR prové d'un estudi fase III i el seu estudi d'extensió (CLARITY i CLARITY-EXTEND). Són estudis multicèntrics, aleatoritzats, de doble cegament, i controlats amb placebo. El **disseny** i la durada dels estudis (ambdós 96 setmanes) es consideren adequats. L'extensió CLARITY no era un estudi preestablert i, com a conseqüència, després de completar CLARITY, es va produir un període bretxa d'interval variable abans que els pacients ingressessin a l'extensió. La durada de la bretxa va ser similar en tots els grups de tractament (mitjana de 40,3 setmanes). El disseny de l'estudi CLARITY EXT és adequat per examinar la persistència de l'efecte del tractament i la necessitat de nous cicles de tractament en els anys 3 i 4.

En la població amb EM-SP, l'evidència prové de l'estudi de suport ONWARD, de fase II, multicèntric, aleatoritzat, de doble cegament i controlat amb placebo + interferó β . L'estudi incloïa pacients amb EMR, i l'avaluació de l'eficàcia en el subgrup de pacients amb EM-SP no estava inclosa formalment en el disseny inicial de l'estudi.

Els estudis CLARITY i CLARITY-EXT es van realitzar entre 2005 i 2011, però en els últims anys s'han produït nombrosos canvis en l'escenari de diagnòstic i tractament de l'EM (canvi dels criteris diagnòstics, subgrups de pacients, en les recomanacions de la guia de l'EMA per a l'avaluació de fàrmacs per a l'EM i la disponibilitat de tractaments per a l'EM). Per tant, tot i que el disseny dels estudis era correcte en el moment de la seva realització, cal destacar que existeixen diferències amb els estudis dels nous fàrmacs aprovats en la mateixa indicació.

L'ús de placebo com a **comparador**, es considerava correcte en el moment en el que es va dur a terme l'estudi; atès que els pacients podien haver rebut prèviament TMM per l'EM. Actualment existeixen nombrosos tractaments de primera i segona línia aprovats per a l'EMR.

La **variable principal** d'eficàcia de l'estudi CLARITY, taxa anualitzada de brotades, es considerava adequada, però actualment els requeriments de l'EMA²⁶ també recomanen incloure com a variable principal el temps fins a la progressió sostinguda de la discapacitat durant més de 6 mesos. Aquesta variable va ser analitzada de forma post-hoc. Les variables secundàries i terciàries (progressió sostinguda de la discapacitat, lesions radiològiques i qualitat de vida) es consideren apropiades. L'anàlisi estadística i l'anàlisi jeràrquica de les variables radiològiques realitzada a l'estudi CLARITY es considera adequada. Cal remarcar que els estudis CLARITY-EXTEND i ONWARD eren estudis de seguretat i on l'eficàcia era una variable exploratòria, la qual cosa limita la fermesa de les conclusions d'eficàcia.

Les **característiques demogràfiques i de la malaltia dels pacients** inclosos en els 3 estudis eren similars entre els grups de tractament i reflecteixen una població d'EMR activa amb un estat de discapacitat primerenc (EDSS:2-3). Els estudis van incloure pacients diagnosticats d'EMRR o EMR segons criteris McDonald 2005. Els criteris actualment vigents són els criteris McDonald 2017, i la definició d'EMR ha canviat, de forma que es poden incloure pacients amb malaltia més primerenca i menys greu.

La majoria dels pacients amb EMR presentaven EM-RR (100% estudis CLARITY i CLARITY-EXT i 88% de l'estudi ONWARD). Només un 12% dels pacients de l'estudi ONWARD presentaven EM-SP (n=25). Actualment el terme EM recidivant (EMR) fa referència tant a l'EM-RR com a l'EM-SP que continua cursant amb brotades, ja que es considera que les brotades en EM-RR i EM-SP tenen la mateixa fisiopatologia inflamatòria subjacent.

Els **pacients** inclosos als 3 estudis eren principalment **joves** (mediana de 40 anys) i amb un EDSS d'entre 2.5-3. Als assajos s'exclouen els pacients majors de 65 anys, pel que no es disposa d'informació en aquesta població candidata a rebre cladribina. El criteri d'inclusió d'EM amb EDSS entre 0-5,5, és un criteri habitual en els assajos clínics en què s'avalua TMM per l'EM, però exclou pacients amb una major discapacitat que podrien ser elegibles a rebre cladribina a la pràctica clínica. A més, cal tenir en compte, també a similitud d'altres assajos clínics, que aproximadament només un 30% dels pacients havien estat tractats prèviament amb una TMM. Aquest fet actualment és poc habitual en pacients amb un temps des de la primera brotada de 8-10 anys, però en el moment de realització dels estudis era normal. A l'estudi ONWARD tots els pacients

havien rebut tractament previ amb interferó β però havien presentat com a mínim una brotada durant el tractament. Si s'analitza el subgrup de pacients amb MMA, l'edat i la discapacitat eren similars a les de la població no MMA. Per tots aquests motius, **la població inclosa** als estudis **no** es pot considerar **representativa de tota la població** d'EMR.

Cladribina iv està autoritzada per al tractament de la tricoleucèmia i leucèmia limfocítica crònica a dosis de 0,09 mg/kg/día durant 7 dies (dosi acumulada 0.63 mg/kg/setmana) i 0,12 mg/Kg/dia durant 5 dies en cicles de 28 dies (dosi acumulada 0.6 mg/kg/cicle). Les dosis de cladribina via oral utilitzades als assaigs per EM són dosis inferiors a les autoritzades en les indicacions hematològiques (dosis acumulada en 2 anys de 3.75 mg/kg i 5.25 mg/kg, equivalent a dosi acumulada iv de 1.4 i 2.1 mg/kg, o dosi 0.35mg/kg/mes i 0.525mg/kg/mes) i es van triar en base als estudis inicials Scripps, que investigaven l'ús d'una formulació de cladribina parenteral per al tractament de l'EM i estudis de biodisponibilitat (la biodisponibilitat dels comprimits vo és del 40%). L'evidència publicada en pacients amb EM-SP és amb cladribina més interferó- β , però l'autorització de fitxa tècnica és en monoteràpia.

Seguiment dels pacients: A l'estudi CLARITY, la taxa de discontinuacions va ser similar entre els grups tractats amb cladribina i placebo. En els pacients tractats amb cladribina la principal causa d'abandonament van ser esdeveniments adversos, mentre que en el grup de placebo va ser la progressió de la malaltia.

En la **població amb EM-RR**, cladribina va demostrar superioritat en la reducció de la taxa anualitzada de brotades i en la prevenció de la progressió sostinguda de la discapacitat respecte placebo. A l'estudi CLARITY, es va observar una reducció relativa del 58% en la taxa anualitzada de brotades a les 96 setmanes (TAB 0.14 vers 0.33 respectivament). El tractament amb cladribina va reduir un 47% el risc de presentar una progressió de la discapacitat mantinguda \geq 24 setmanes (variable post-hoc) en comparació amb placebo (HR 0.53 [0.36-0.79]) amb una diferència en el temps fins la progressió (percentil 10) de 84 dies entre els dos grups de tractament. En general, la resta de variables secundàries i terciàries van ser consistents amb la variable principal, incloent la qualitat de vida mesurada per EQ-5D. La validesa de l'avaluació de la qualitat de vida mesurada per MSQOL-54 estava limitada per la proporció relativament petita de pacients amb dades valuables per a aquest resultat.

Els resultats d'eficàcia de l'estudi CLARITY-EXT s'han d'interpretar amb precaució atès que l'eficàcia era una variable exploratòria. Tanmateix, els resultats de l'eficàcia clínica (TAB i temps fins la progressió sostinguda suggereixen que l'efecte de tractament de cladribina 3.5mg/kg es manté durant els anys 3 i 4 i que no hi ha cap benefici addicional rellevant de fer 2 cursos de tractament addicional més enllà de l'any 2. Tampoc s'observa que el temps entre la finalització de l'estudi CLARITY i el CLARITY-EXT influeixi en la TAB, reforçant la possibilitat de retardar el tractament fins a 6 mesos entre el primer i segon any, en cas de ser necessari.

En línia amb els nous requeriments de la guia de l'EMA per a l'avaluació de fàrmacs per a l'EM²⁶, per tal d'identificar una **població amb EMR** amb un major balanç benefici risc, es va fer una anàlisi de subgrups post-hoc de l'estudi CLARITY que incloïa **subpoblació amb malaltia molt activa** (MMA) amb evolució ràpida i/o tractament subòptim. Cal destacar que la definició de tractament subòptim no es considera del tot adequada ja que té en compte la presència de ≥ 9 lesions T2 (que es més un criteri diagnòstic), i el que determinaria la no resposta al tractament és la nova aparició de lesions. D'altra banda, tot i que actualment no existeix una definició ben establerta del que es considera malaltia molt activa, altres fàrmacs autoritzats en la mateixa indicació (natalizumab, fingolimod i alemtuzumab) també han fet servir definicions de ràpida evolució i tractament subòptim similars.

En el grup amb **MMA** amb evolució ràpida i/o tractament subòptim es va observar una reducció de la TAB del 66% respecte el 52% en el grup sense MMA. D'altra banda cal destacar que en els pacients amb MMA la mitjana de brotades l'any previ era aproximadament 2, mentre en el grup de no MMA era de 1. Això mostra, una tendència a una **major benefici de cladribina en els pacients amb alta activitat de la malaltia**. Aquest major efecte en la població amb MMA, també es va observar en altres variables com la progressió de la discapacitat sostinguda durant ≥ 6 mesos observant una reducció del risc del 82% (HR de 0.18 en el grup de MMA i 0.82 No MMA respectivament). No obstant, no es disposa d'informació sobre el temps en que es produeix aquesta progressió sostinguda de la discapacitat. En la població amb MMA no es van observar diferències en les variables radiològiques ni la proporció de pacients sense malaltia (NEDA).

Amb altres fàrmacs per l'EM, s'ha vist que l'efecte del tractament pot estar afectat per l'edat dels pacients. Una anàlisi de subgrups de l'estudi CLARITY en funció de l'edat (<50 anys i ≥ 50 anys d'edat) va demostrar efectes beneficiosos de cladribina en ambdós subgrups.

A l'estudi ONWARD, els resultats obtinguts en la **població amb EM-SP** van ser consistents amb la població global de l'estudi. Es va observar una reducció relativa del 90% en la taxa anualitzada de brotades a les 96 setmanes (TAB 0.03 vers 0.30 respectivament). Tanmateix, hi ha certes limitacions en l'anàlisi d'aquests resultats ja que, entre altres aspectes, es tracta d'un estudi de seguretat, els resultats d'eficàcia en la subpoblació EM-SP provenen d'una anàlisi post-hoc, el nombre de pacients era baix (n=26) i la pauta de tractament cladribina+interferó β no és la pauta habitual. Per reforçar encara més aquests resultats, es va realitzar anàlisi combinada de la població dels estudis CLARITY + ONWARD amb EDSS basal $\geq 3,5$ com a aproximació dels pacients amb EM-SP (o alt risc de transició a EM-SP). No es van observar diferències significatives en comparar els pacients amb un EDSS basal $\geq 3,5$ i el subgrup complementari (EDSS ≤ 3). El CHMP va considerar estendre la indicació a pacients amb EM amb brotades (EMR), incloent pacients amb EM-SP amb brotades basant-se en aquests resultats i amb la finalitat de mantenir la coherència amb altres TMM aprovats recentment, així com la Guia sobre investigació clínica de medicaments per al tractament de l'esclerosi múltiple, que estableix que és raonable suposar que les recidives en EM-RR i EM-SP tenen la mateixa fisiopatologia inflamatòria subjacent i, per tant, l'eficàcia en les brotades en pacients EM-RR es pot extrapolar a l'eficàcia en EM-SP. Amb les dades disponibles, no es pot discriminar si l'efecte de cladribina en la discapacitat

ve donat únicament pel seu efecte sobre la discapacitat acumulada associada a les brotades o si també té efecte sobre la discapacitat relacionada purament amb la neurodegeneració. Això fa que hi hagi incerteses sobre l'efecte del fàrmac en l'EM-SP sense brotades.

Respecte el seu perfil de seguretat, cladribina presenta un perfil d'efectes adversos conegut pel seu mecanisme d'acció. Els principals problemes són la limfopènia i les infeccions per virus herpes zòster. Per reduir el risc i la durada de la limfopènia en pacients amb recompte de limfòcits reduït després del primer any de tractament es recomana l'ajornament del tractament de cladribina l'any 2 fins a un màxim de 6 mesos per permetre la recuperació de la limfopènia. Per reduir el risc d'infecció per herpes zòster es recomana; en funció del pacient, la vacunació o administració de profilaxis.

Cladribina oral per al tractament de l'EM, registrada amb el nom de Movectro®; havia sigut prèviament avaluada per l'EMA (2011)²⁷ i per l'FDA (2009) denegant la seva aprovació per un balanç benefici risc desfavorable. D'una banda no s'havien observat clars beneficis en els pacients amb EMRR intolerants a betaferon o glatiràmer i les dades en subpoblació amb MMA (definició diferent a la actualment aprovada) no eren robustes. D'altra banda existien incerteses sobre el perfil de seguretat (risc de carcinogènesi) i els criteris de retractament no havien sigut adequadament investigats. En el moment de l'avaluació només s'havien presentat els resultats de l'estudi CLARITY, i estaven en marxa estudis que aportarien més dades d'eficàcia i seguretat. A Austràlia i Rússia Movectro® va ser autoritzat al 2010 per al tractament de l'EM atès que es va considerar que sota circumstàncies acuradament controlades, els beneficis potencials per als pacients amb EM compensaven els riscos coneguts associats amb aquest producte, i es va establir un pla de gestió de riscos. No obstant, en 2011 va retirar el producte del mercat després de les negatives de l'EMA i FDA en base a raons comercials (s'esperaven dades de nous assajos clínics i un canviant escenari competitiu).

Actualment, als estudis realitzats en pacients amb EMR no s'ha detectat un increment del risc de neoplàsies respecte la població general, ni respecte els altres tractaments disponibles per a l'EM. Tot i que hi ha una alerta sobre risc de LMP en pacients amb tricoleucèmia tractats amb cladribina intravenosa, aquest increment del risc no s'ha observat en els pacients amb EM. No obstant, degut a les incerteses sobre el potencial risc de carcinogenicitat i el possible risc de LMP, aquests riscos potencials s'han identificat dins del pla de gestió de riscos.

En base a les dades d'eficàcia i seguretat, la indicació de cladribina s'ha restringit per a pacients per a l'EMR amb malaltia molt activa. Per a aquest grup de població, l'EMA ha considerat que cladribina presenta un benefici-risc favorable.

En l'actualitat, a Espanya es troben aprovats els següents tractaments per les formes de EMR actives o molt actives: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab^f i ocrelizumab (aquest últim encara no comercialitzat). A la pràctica clínica també s'utilitza rituximab tot i no tenir indicació. Aquests tractaments en general es reserven per pacients amb alta activitat malgrat tractament adequat amb ≥ 1 TMM (en 2a línia) o per pacients amb una EMR d'inici ràpid i agressiu, amb elevat risc d'acumulació de discapacitat.

No es disposa de comparacions directes amb cap altra TMM. Essent conscients d'aquesta limitació, en base de les dades disponibles fins al moment, l'eficàcia de cladribina respecte placebo sembla ser més elevada que la dels altres fàrmacs utilitzats en la primera línia de tractament, i similar a la dels fàrmacs utilitzats en segona línia (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab i ocrelizumab), amb una reducció relativa de la taxa de brotades $>50\%$.

Les principals diferències respecte als altres fàrmacs autoritzats per al tractament de l'EMR o EM-RR activa o molt activa (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab i ocrelizumab), són el règim posològic i el tipus d'efectes adversos.

Cladribina és un fàrmac via oral, igual que fingolimod, però presenta un règim posològic singular i finit, consistent en l'administració per via oral d'un o dos comprimits com a dosi única diària durant 2 setmanes a l'any els dos primers anys; sense requerir re-tractament amb cladribina en els anys 3 i 4. En total són un màxim de 20 dies de tractament en 4 anys. Alemtuzumab també presenta un règim posològic finit (5 dies mes 1; i 12 dies mes 13), però s'administra via intravenosa.

La singular posologia de cladribina podria permetre la planificació de l'embaràs (6 mesos després de l'última dosi del segon any) mentre dura l'efecte del tractament, però cal remarcar que cladribina interfereix en la síntesi de DNA, i el seu ús està contraindicat en dones embarassades, i s'ha d'evitar la concepció fins almenys 6 mesos després de l'última dosi. Els altres fàrmacs utilitzats en segona línia també estan contraindicats durant l'embaràs, però només cladribina interfereix en la síntesi del DNA.

La taxa d'esdeveniments adversos greus en població amb EM-RR va ser del 13.4% per cladribina (vers 10.5% placebo), 10-15% fingolimod (vers 13% placebo), 19% natalizumab (vers 24% placebo), 18.3% alemtuzumab (vers 18.3% INF β) 6.9% ocrelizumab (vers 8.7% INF β). El perfil d'efectes adversos dels fàrmacs és diferent, natalizumab presenta un elevat risc de LMP, fingolimod d'efectes a nivell cardíac i alemtuzumab de trastorns tiroïdals, malalties autoimmunes (veure en més detall a l'annex 2).

^f El Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria sobre l'ús d'alemtuzumab en el tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent (EM-RR) amb malaltia activa definida per manifestacions clíniques o detectades per ressonància magnètica (RM), setembre 2015, el posiciona per al tractament de l'EM-RR (EM-RR greu d'evolució ràpida o EM-RR no responent a una TMM de primera línia) quan no hagi presentat resposta a fingolimod i natalizumab o en cas de que aquests no es considerin adequats.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 11, es presenten els costos del tractament amb cladribina davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

El cost de tractament acumulats calculats es fan tenint en compte que tots els pacients completen 4 anys de tractament, i que no es produeixen modificacions de preu dels tractaments durant aquests 4 anys.

Taula 11. Cost de cladribina i dels seus comparadors

	CLADRIBINA (Mavenclad®)		NATALIZUMAB (Tysabri®)		FINGOLIMOD (Gilenya®)		ALEMTUZUMAB (Lemtrada®)		OCRELIZUMAB (Ocrevus®)	
Presentació	Comprimits 10 mg		Vial solució per a perfusió 300 mg		Càpsules 0,5 mg		Vial solució per a perfusió 12 mg en 1,2 ml (10 mg/ml)		Vial solució per a perfusió 300 mg	
Preu unitari†	2.183,74 €/comprimit 10 mg		1.446,97 €/vial 300 mg		54,97 €/càpsula 0,5 mg		7.215 €/vial 12 mg		5.531,5 €/vial 300mg	
Cost mes* (28 dies)	13.960,70€(mes 1 i 2)		1.446,97 €		1539,16 €		1r cicle: 36.075 € 2n cicle: 21.645 €		11.063 €(mes 1 i mes 7)	
Cost anual (52 setmanes, 365 dies)	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>	Cost anual	<u>Cost acumulat</u>
Any 1	27.920 €	27.920 €	18.811 €	18.811 €	20.064 €	20.064 €	36.075 €	36.075 €	22.126 €	22.126,00 €
Any 2	27.920 €	55.840 €	18.811 €	37.621 €	20.064 €	40.128 €	21.645 €	57.720 €	22.126 €	44.252,00 €
Any 3	0 €	55.840 €	18.811 €	56.432 €	20.064 €	60.192 €	0 €	57.720 €	22.126 €	66.378,00 €
Any 4	0 €	55.840 €	18.811 €	75.243 €	20.064 €	80.256 €	0 €	57.720 €	22.126 €	88.504,00 €
Cost incremental respecte cost acumulat‡										
Any 1	Referència		+9.109,46 €		+7.856,14 €		-8.154,86 €		5.794,14 €	
Any 2	Referència		+18.218,91 €		+15.712,27 €		-1.879,73 €		11.588,27 €	
Any 3	Referència		-591,77 €		-4.351,73 €		-1.879,73 €		-10.537,73 €	
Any 4	Referència		-19.402,45 €		-24.415,73 €		-1.879,73 €		-32.663,73 €	

* Per al càlcul dels costos de cladribina s'ha tingut en compte el cost ponderat per la distribució de pes de la població CLARITY EXT (n=289, dades aportades pel laboratori).

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juny 2018 (PVL notificat + IVA4%) – RD% .

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

S'estima una prevalença a Catalunya d'entre 5.982-7.477 pacients amb EM (veure taula 12).

Taula 12. Estimació de la població diana

Població global de Catalunya (2017)²⁸		7.477.131
Prevalença de l'EM a Catalunya ³	80-100/100.000	5.982-7.477
Prevalença EMR	85% dels pacients d'EM	5.085-6.355

Segons dades del registre de pacients i tractament (RPT) del CatSalut, a data d' 1 octubre de 2018, el nombre de pacients amb EMR amb tractament actiu amb una TMM amb indicació aprovada és de 3.833 pacients.

Per a la indicació d'EM-RR, 2.908 pacients (76%) estan en tractament amb un fàrmac de primera línia i 925 (24%) amb un fàrmac de segona línia. Dels pacients tractats amb fàrmacs de segona línia, un 51% estan en tractament amb fingolimod, el 37% amb natalizumab i el 12% alemtuzumab.

El laboratori titular, té en compte un escenari de 977 pacients en tractament amb fàrmacs de segona línia per l'EM, que el numero de pacients candidats a tractament de segona línia s'incrementa un 11,4% cada any i que el 100% està en tractament amb fingolimod. En base a aquestes assumpcions, el laboratori titular preveu una introducció de cladribina al mercat del 8.3% el primer any, assolint el 26%, 43,7% i 59,5% al segon, tercer i quart respectivament, pel què segons les estimacions del laboratori, rebrien cladribina uns 81 pacients al primer any, augmentant a 283, 530 i 803 pacients durant el segon, tercer i quart any.

Atès que el número de pacients registrats en RPT i el càlcul fet pel laboratori és similar, s'han tingut en compte els pacients potencials el primer anys i la taxa de creixement dels anys posteriors calculats pel laboratori. Els càlculs reflectits a la següent taula s'han fet tenint en compte un escenari on el tractament en segona línia només es fes amb fingolimod, natalizumab i cladribina, sense tenir en compte alemtuzumab. La introducció de cladribina al mercat, respecte fingolimod i natalizumab suposa un increment de l'impacte pressupostari els tres primers anys, mentre que al quart any l'impacte esdevindria negatiu.

	Pacients tributaris	Escenari actual*	Escenari potencial**	Impacte pressupostari diferencial (potencial-actual)
Cost any 1	977	19.088.695 €	19.457.931 €	+369.236 €
Cost any 2	1088	21.256.896 €	22.545.295 €	+1.288.398 €
Cost any 3	1212	23.679.663 €	24.779.235 €	+1.099.572 €
Cost any 4	1350	26.375.807 €	25.457.841 €	-917.966 €

*Escenari actual: 58% fingolimod i 42% natalizumab

**Escenari potencial: penetració al mercat de cladribina 8.3%,26%, 43,7% i 59,5% de l'any 1 al 4, amb substitució únicament de fingolimod, mantenint el 42% de natalizumab. Això suposaria que rebrien cladribina uns 47 pacients al primer any, augmentant a 164, 307 i 466 pacients durant el segon, tercer i quart any.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. 2016.²⁹

En el moment de l'elaboració de la guia, cladribina no tenia l'aprovació per a EM.

- EM-RR:
 - ✓ Teràpia inicial o primera línia: interferó beta-1b, interferó beta-1a sc o im, acetat de glatiràmer, teriflunomida, dimetil fumarat, peginterferó beta-1a.
 - ✓ Formes agressives d'inici: natalizumab, fingolimod, alemtuzumab.
 - ✓ Resposta inadequada a primera línia: canvi entre medicaments de primera línia o pas a segona línia en funció de les característiques de cada pacient.
 - ✓ Resposta inadequada a segona línia: considerar altres fàrmacs de segona línia.
 - ✓ Fracàs als anteriors: fàrmacs no aprovats: rituximab, ciclofosfamida, autotrasplant.
- En cas de EM-SP amb brotades: interferó beta-1b, interferó beta-1a sc, mitoxantrona (rarament per toxicitat).

ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the European Academy of Neurology (EAN). 2017³⁰

- EM-RR activa: Escollir entre una àmplia varietat de fàrmacs, des del més modest en eficàcia al més eficaç (interferó beta-1b, interferó beta-1a sc o im, peginterferó beta-1a, acetat de glatiràmer, teriflunomida, dimetil fumarat, cladribina, fingolimod, daclizumab [actualment suspès per toxicitat], natalizumab, ocrelizumab i alemtuzumab) en funció dels següents factors: característiques i comorbiditats del pacient, activitat/gravetat de la malaltia, perfil de seguretat i accessibilitat del fàrmac. L'elecció ha de ser compartida amb el pacient (recomanació per consens).
- EM-SP activa:
 - Considerar tractament amb interferó beta-1a sc o 1b (compartint la decisió amb el pacient) tenint en compte, l'eficàcia dubtosa, així com el perfil de seguretat i tolerabilitat d'aquests fàrmacs (recomanació feble).
 - Considerar tractament amb mitoxantrona (compartint la decisió amb el pacient) tenint en compte, l'eficàcia i, especialment, el perfil de seguretat i tolerabilitat d'aquest fàrmac (recomanació feble).
 - Considerar tractament amb ocrelizumab o cladribina (recomanació feble).

Informe de posicionament terapèutic (19.06.2018) ³¹

En base al perfil d'eficàcia i seguretat, i al seu nou mecanisme d'acció, cladribina s'ha de considerar una nova opció de tractament en pacients amb EMR amb malaltia molt activa (definida per criteris clínics i / o radiològics) que no responguin a almenys un tractament modificador de la malaltia i en els quals es consideri que un canvi entre els medicaments estàndard de primera línia no sigui el més adequat a causa del grau d'activitat i gravetat de la malaltia, comorbiditats o altres factors. Així, es podria considerar l'ús de cladribina com a alternativa a altres fàrmacs de segona línia com natalizumab, o fingolimod (o alemtuzumab, si escau), tenint en compte tant el seu perfil d'eficàcia com les consideracions prèvies sobre el seu perfil de seguretat en l'elecció del tractament.

En els casos excepcionals de pacients amb una malaltia de curs ràpid i agressiu, definit en base a criteris clínics i / o de neuroimatge, en els quals es planteja l'ús de fàrmacs de segona línia com a primera opció terapèutica podria considerar l'ús de cladribina com alternativa a natalizumab o fingolimod en primera línia.

L'elecció del tractament davant d'un pacient concret haurà de tenir en compte criteris d'eficiència.

Avaluacions per altres organismes

Taula 13. Recomanacions d'altres organismes sobre cladribina

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³²	Anglaterra	10.2017 Tractament de pacients adults amb EM amb alta activitat que presentin: <ul style="list-style-type: none">• EM RR de ràpida evolució (≥ 2 recaigudes en l'any previ i ≥ 1 lesió captant de gadolini basal) o• EM RR amb resposta inadequada al tractament amb TMM (1 brotada en l'any previ i evidència radiològica d'activitat de la malaltia).
Scottish Medicines Consortium (SMC) ³³	Escòcia	12.02.2018: Tractament de pacients adults amb EMR amb alta activitat definida per característiques clíniques o d'imatge: <ul style="list-style-type: none">• EM RR de ràpida evolució: (≥ 2 recaigudes en l'any previ independentment de rebre o no TMM i ≥ 1 lesió captant de gadolini basal)• EM RR amb resposta inadequada al tractament amb TMM (≥ 1 brotada en l'any previ i ≥ 1 lesió captant de gadolini basal o ≥ 9 lesions T2).
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³⁴	Canadà	31.10.2018 Tractament de pacients adults amb EMRR per reduir la freqüència de les exacerbacions clíniques i retardar la progressió de la discapacitat, si es compleixen les següents condicions: <ul style="list-style-type: none">- Pacients amb resposta inadequada o que no poden tolerar un tractament previ per a l'EMRR, i que han tingut ≥ 1 brotada durant l'últim any.- Hi hagi una reducció de preu

Annex 2. Informació sobre els comparadors³⁵

Taula 14. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

	INTERFERÓ β 1B (Betaferon®, Extavia®)	INTERFERÓ β 1A		PEGINTERFERÓ β 1A (Plegridy®)	ACETAT DE GLATIRÀMER (Copaxone®)	DIMETIL FUMARAT (Tecfidera®)	TERIFLUNOMIDA (Aubagio®)
		(Rebif®)	(Avonex®)				
Presentació	Vial amb pols + xeringa precarregada 250 μ g (8 UI)	Solució injectable en cartutx de 22 l 44 μ g	Ploma precarregada de 30 μ g	Xeringa precarregada de 63, 94, 125 μ g	Xeringa precarregada 20 i 40 mg	Càpsules dures gastroresistents 120 mg i 240 mg	Comprimits recoberts amb pel·lícula 14 mg
Posologia	250 μ g (8M UI)/48 hores	22-44 μ g 3 cops per setmana	30 μ g/setmana	<u>1^a dosi:</u> 63 μ g; <u>2^a dosi:</u> 94 μ g; <u>3^a dosi:</u> 125 μ g; interval·s de 2 setmanes. <u>Manteniment:</u> 125 μ g / 2 setmanes	20 mg/dia o 40 mg 3 cops per setmana	<u>Dosi inici:</u> 120 mg/12h <u>Dosi manteniment:</u> 240 mg/12h	14 mg/dia
Via d'administració	subcutània	subcutània	Intramuscular	subcutània	subcutània	oral	oral
Indicació	SCA EM-RR (≥ 2 brotades en els últims 2 anys). EM-SP activa (amb aparició de brotades).	SCA EM-RR o EM-SP amb brotades (≥ 2 brotades en els últims 2 anys).	SCA EM-RR (≥ 2 recaigudes en els últims 3 anys sense progressió)	EM-RR	EMR	EM-RR	EM-RR
Efectes adversos	Síntomes pseudogripals, reaccions en el lloc d'injecció.	Neutropènia, limfopènia, leucopènia, trombocitopènia, anèmia, elevació de transaminases, depressió, insomni, cefalea, diarrees, vòmits, reacció en el lloc d'injecció, síntomes. pseudogripals	Síntomes pseudogripals, episodis transitoris d'hipertonia i/o deblilitat muscular. Neutropènia, limfopènia, leucopènia, trombocitopènia, anèmia, cefalea, diarrea, vòmits, nàusees.	Síntomes pseudogripals, reaccions en el lloc d'injecció, pirèxia, cefalea, miàlgia, calfreds, astènia i artràlgia, nàusees, vòmits	Reaccions en el lloc d'injecció. Reacció immediata post- injecció: (vasodilatació, dolor toràcic, dispnea, palpitacions o taquicàrdia, mal d'esquena	Rubefacció, dolor abdominal, diarrea i nàusees	Augment d'ALT, alopècia, diarrea, síntomes pseudogripals i parestèsies

EMR: esclerosi múltiple recidivant; EM-RR: esclerosi múltiple recidivant i remitent; EM-SP: esclerosi múltiple secundària progressiva; SCA: síndrome clínica aïllada

	CLADRIBINA (Mavenclad®)	NATALIZUMAB (Tysabri®)	FINGOLIMOD (Gilenya®)	ALEMTUZUMAB (Lemtrada®)	OCRELIZUMAB (Ocrevus®)
Presentació	Comprimits 10 mg	Vial solució per a perfusió 300 mg	Càpsules 0,5 mg	Vial solució per a perfusió 12 mg en 1,2 ml (10 mg/ml)	Vial solució per a perfusió 300 mg
Posologia	Un curs de tractament de 1,75mg/kg per any durant 2 anys. Cada curs consisteix en 4- 5 dies de tractament, el mes 1 i el mes 2 de cada any.	300 mg/4 setmanes	0,5 mg/dia	Mes 1: 12 mg/24 h durant 5 dies Mes 13: 12 mg/24h durant 3 dies	600 mg cada 6 mesos (primera dosi en 2 infusions de 300 mg separades en 2 setmanes)
Via d'administració	oral	intravenosa	oral	intravenosa	intravenosa
Indicació	EMR molt activa definida per manifestacions clíniques o d'imatge (RM)	EM-RR molt activa per: • Pacients amb elevada activitat de la malaltia tot i estar en tractament amb INF beta o AG • Pacients amb ER-RR greu d'evolució ràpida.	EM-RR molt activa per: • Pacients amb elevada activitat de la malaltia tot i estar en tractament amb ≥1 TMM • Pacients amb ER-RR greu d'evolució ràpida.	EM-RR amb malaltia activa definida per manifestacions clíniques o d'imatge (RM)	EMR activa definida per manifestacions clíniques o d'imatge (RM) i EMPP
Efectes adversos	Herpes, limfopènia, neutropènia, alopecia, erupció.	Infeccions, urticària, cefalea, mareig, vòmits, náusees, tremolors, febre i fatiga	Bradiarítmia, Prolongació interval QT, infeccions, Edema macular, augment transaminases	Reaccions infusionals, limfopènia, trastorns tiroïdals, malalties autoimmunes	Reaccions relacionades amb la infusió, infeccions, disminució d'inmunoglobulines sèriques, disminució de neutròfils,

EMR: esclerosi múltiple recidivant; **EM-RR:** esclerosi múltiple recidivant i remitent; **EM-SP:** esclerosi múltiple secundària progressiva; **RM:** ressonància magnètica; **SCA:** síndrome clínica aïllada

A continuació es mostren els resultats de les variables taxa anualitzada de brotades i progressió de la discapacitat dels estudis pivot aleatoritzats, controlats amb placebo de les TMM pel tractament de l'EM-RR (EMR per a cladribina). Només es mostren els braços de tractament amb dosis de fàrmacs aprovades per fitxa tècnica.

Taula 15. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació (assajos controlats amb placebo)

Fàrmac actiu (estudi)	Braços de tractament	N	TAB als 2 anys (reducció relativa) [p vs placebo]	Progressió de la discapacitat ^a (reducció relativa) [p vs placebo]
INF beta-1b (INFB MS)	INF beta-1b 8 MUI (250 µg)/48h sc	124	0,84(33,9%) [p=0,0001]	0,20 (28,6%) [p=0,16]
	Placebo	123	1,27	0,28
INF beta-1a im (MSCRG)	INF beta-1a 30 µg setmanal im	158	0,67(18,3%) [p=0,03]	0,22(37,2%) [p=0,02] ^b
	Placebo	143	0,82	0,35
INF beta-1a sc (PRISMS)	INF beta-1a 44 µg/3 cops setm. sc	184	0,87(32,4%) [p=0,0001]	0,26(30,0%) [p=0,03]
	INF beta-1a 22 µg/3 cops setm. sc	189	0,91 (28,9%) [p<0,005]	0,29(22,0%)[p=0,07]
	Placebo	187	1,28	0,38
AG (CMSSG)	AG 20 mg/dia sc	125	0,59 (29,2%) [p=0,007]	0,22 [12%] (P>0.05)
	Placebo	126	0,84	0,25
DMF (DEFINE)	DMF 240 mg 2 cops al dia oral	410	0,17 (52,7%) [p<0,001]	0,16 (38%) [p=0,005]
	Placebo	408	0,36	0,27
DMF (CONFIRM)	DMF 240 mg 2 cops al dia oral	359	0,22 (44%) [p<0,001]	0,22 (44%) [p<0,001]
	AG 20 mg/dia sc *	350	0,29 (29%) [p=0,01]	0,16 (7%) [p=0,70]
	Placebo	363	0,40	0,17
Teriflunomida (TEMSSO)	Teriflunomida 14 mg/dia oral	358	0,37 (31,5%) [p<0,001]	0,20 (29,8%) [p=0,03]
	Placebo	363	2,56	0,27
Teriflunomida (TOWER)	Teriflunomida 14 mg/dia oral	370	0,32 (36,3%) [p<0,001]	0,16 (32,5%) [p>0,044]
	Placebo	388	0,50	0,21
PEG INF-1a (ADVANCE)	PEG INF-1a 125 ug/ 2 x setm sc	512	0,26 (36%) [p=0,007]	0,07 (38%) [p=0,0383]
	Placebo	500	0,40	0,10
Fingolimod (FREEDOMS)	Fingolimod 0,5 mg/d	425	0,18 (55%) [p<0,001]	0,17 (30%) [p=0,03]
	Placebo	431	0,40	0,23
Natalizumab (AFFIRM)	Natalizumab 300 mg/4 setm IV	627	0,23 (68%) [p<0,001]	0,17 (42%) [p<0,001]
	Placebo/4 setm IV	315	0,73	0,29
Cladribina (CLARITY)	Cladribina 3,5 mg/kg oral (dosi acumulada)	433	0,14 (58%) [p<0,001]	-
	Placebo	437	0,33	-

AG: acetat de glatiràmer; DMF: dimetil fumarat; INF: interferó; PEG INF beta-1a: peginterferó; TAB: taxa anualitzada de brotades^a progressió confirmada als 3 mesos amb la puntuació EDSS. ^b progressió confirmada als 6 mesos amb la puntuació EDSS *l'estudi no va ser dissenyat per mostrar diferències entre DMF i AG.

A la taula següent s'especifiquen els resultats clínics (taxa anualitzada de brotades i la progressió de la discapacitat) d'assajos clínic de TMM que tenen com a comparador actiu l'interferó. Només es mostren els braços de tractament amb dosis de fàrmacs aprovades per fitxa tècnica.

Taula 16. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació (assajos amb comparador actiu)

Fàrmac actiu (estudi)	Braços de tractament	N	TAB als 2 anys (reducció relativa) [p vs placebo]	Progressió de la discapacitat ^a (reducció relativa) [p vs placebo]
AG (CombiRX)	AG 20 mg/dia sc	448	0,34 (6%) [p=0,79]	20% [p=0,68]
	INF beta-1b 8 MUI(250 mcg)/48sc	897	0,36	21%
AG (BEYOND)	AG 20 mg/dia sc	259	0,23 (25%) [p=0,008]	25% (12%) [p>0,05]
	INF beta-1a 30 µg setmanal im	250	0,32	22%
Teriflunomida (TENERE)	Teriflunomida 14 mg/dia oral	111	0,26	-
	INF beta-1a 44 µg/3 cops set sc	104	0,22 (3,8%) [p=0,59]	-
Fingolimod (TRANSFORMS)	Fingolimod 0,5 mg/d	431	0,16 (52%) [p<0,01]	0,06 ^a (25,3%) [p=0,25]
	INF beta-1a 30 µg/ set IM	435	0,33	0,08
Alemtuzumab (CAMMS323)	Alemtuzumab 12 mg/d x 5 i 3 dies x 2 cicles	373	0,18 (55%) [<0,0001]	0,08 ^a (30%) [p=0,22]
	INF beta-1a 44 µg/3 cops set sc	187	0,39	0,11 ^a
Alemtuzumab (CAMMS324)	Alemtuzumab 12 mg/d x 5 i 3 dies x 2 cicles	426	0,26 (49%) [p<0,001]	0,13 ^a (42%) [p=0,008]
	INF beta-1a 44 µg/3 cops set sc	202	0,52	0,23 ^a
Ocrelizumab (OPERA I i II)	Ocrelizumab 600 mg iv cada 24 setm	827	0.156 (46%) [p<0,001]	0.097 ^a (40%) [p=0,0006]
	Interferó beta-1a 44 µg 3 cops per setmana	829	0.291	0.152 ^a

AG: acetat de glatiràmer INF: interferó; TAB: taxa anualitzada de brotades.

Bibliografia

- 1 García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosi múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurol.* 2017; 32(2): 113-9.
- 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Otevus® (ocrelizumab). EMA/790835/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); novembre 2017 [citat octubre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf
- 3 AIAQS i FEM/Cemcat, coordinadors. Guia de pràctica clínica sobre l'atenció a les persones amb esclerosi múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012. [citat octubre 2018]. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_esclerosis_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf
- 4 Otero- Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler.* 2013; 19(2):245-8.
- 5 Carreon-Guarnizo E, et al. Multiple sclerosis prevalence in southeaster Spain (p 3378). *Neurology.* 2017; 88 (16 S):3378.
- 6 Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–911.
- 7 Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurol.* 2014; 83: 278–286.
- 8 Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G et al. Diagnostic of multiple sclerosis: 2017 revisions to the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
- 9 García A, Ara JR, Fernández O, Landete L, Moral E, Rodríguez-Antigüedad A. Consenso para el tratamiento de la esclerosi múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurol.* 2017; 32(2): 113-9.
- 10 Olek MJ. Treatment of progressive multiple sclerosis in adults. *Treatment of progressive multiple sclerosis in adults*In: UpToDate, Rose BD, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2018.

-
- 11 Fitxa tècnica de Mavenclad® (cladribina). UCB Pharma SA. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_es.pdf
 - 12 Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416-26.
 - 13 Comi G, Cook SD, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P et al. MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol*. 2013 Apr;260(4):1136-46.
 - 14 Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D et al. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(11):1461-1468.
 - 15 Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Apr;10(4):329-37.
 - 16 Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018 Apr 1:1352458518771875.
 - 17 Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*. 2011 May;17(5):578-93.
 - 18 De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C et al. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler*. 2018 Feb;24(2):222-226.
 - 19 Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K4 et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing–remitting múltiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2017 Aug 1:1352458517727603.
 - 20 Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P et al. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2018, Vol. 11: 1–11.
 - 21 Montalban X, Leist TP, Cohen BA, Moses H, Campbell J et al. Cladribine tablets added to IFN- β in active relapsing MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep; 5(5): e477.

-
- 22 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Mavenclad® (cladribina). EMA/435731/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juny 2017 [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf
- 23 Afolabi D, Albor C, Zalewski L, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Positive impact of cladribine on quality of life in people with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018 Oct;24(11):1461-1468.
- 24 Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribina. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Oct 1;2(6):e158
- 25 Pakpoor et al., 2015. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribina. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Oct 1;2(6):e158.
- 26 European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2015. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. [citad octubre 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf
- 27 European Medicines Agency /WITHDRAWAL ASSESSMENT REPORT FOR Movectro. [citad octubre 2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-movectro_en.pdf
- 28 IDESCAT. Institut d'Estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya [citad novembre 2018]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/?lang=es>
- 29 García A, Ara JR, Fernández O, Landete L, Moral E, Rodríguez-Antigüedad A. Consenso para el tratamiento de la esclerosi múltiple 2016. *Sociedad Española de Neurología. Neurol*. 2017; 32(2): 113-9.
- 30 Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24(2):96-120
- 31 Informe de Posicionamiento Terapéutico de cladribina (Mavenclad®) en esclerosi múltiple. AEMPS. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cladribina-Mavenclad-esclerosis-multiple.pdf>
- 32 NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE Final appraisal determination. [citad novembre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta493/documents/final-appraisal-determination-document>

33 Scottish Medicine Consortium. Advising on new medicines for Scotland. [citad novembre 2018]. Disponible a:
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf

34 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH COMMON DRUG REVIEW. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. [citad novembre 2018]. Disponible a:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf

35 Fitxes tècniques de: Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Avonex®, Plegridy®, Copaxone®, Tecfidera®, Aubagio®, Mavenclad®, Tysabri®, Gilenya®, Lemtrada®, Ocrevus® [citad octubre 2018]. Disponibles a:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124